

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

457

PAR

Pierre-Louis-François TRÉGOAT, pharmacien

né à Callac (Côtes-du-Nord), le 20 juillet 1905

L'ion Phosphorique
et le Métabolisme des Glucides
Le Phosphate de Sodium
dans le Traitement du Diabète

Président : M. RATHERY, Professeur

IMPRIMERIE CENTRALE DE RENNES
7, rue des Francs-Bourgeois
RENNES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551431_0016

**L'ion Phosphorique
et le Métabolisme des Glucides**

**Le Phosphate de Sodium
dans le Traitement du Diabète**

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre-Louis-François TRÉGOAT

Pharmacien

né à Callac (Côtes-du-Nord), le 20 juillet 1905

L'Ion Phosphorique et le Métabolisme des Glucides Le Phosphate de Sodium dans le Traitement du Diabète

Président : M. RATHERY, Professeur

IMPRIMERIE CENTRALE DE RENNES
7, rue des Francs-Bourgeois
RENNES



LE DOYEN. TIFFENEAU

I.-- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOIN
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	LE ROUX
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie....	LAINEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY
	LOEPER.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.

Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
Clinique cardiologie	LAUBRY
Clinique d'Assistance Médico-Sociale	CROUZON
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire —————	MULON
	OLIVIER
	VERNE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINEPathologie chirurgicale.
 BARIETYPathologie médicale.
 BENARD (Henri).Pathologie médicale.
 BERNARD (Et^{ne}).Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin) — Hydrologie.
 BOULINPathologie médicale.
 BULLIARDHistologie.
 CATHALAPathologie médicale
 CHEVALLIER ...Pathologie médicale
 COSTEPathologie médicale
 DOGNONPhysique.
 FEYUrologie.
 FUNCKPathologie chirurgicale.
 GALLIARDParasitologie.
 GASTINELBactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYETPhysiologie.
 DE GENNESPathologie médicale
 GIROUDHistologie.
 HAGUENAUPathologie médicale.
 HALPHENOto-rhino-laryngologie.
 HAZARDPharmacologie.
 HUGUENINAnatomie pathologique.
 JOANNONHygiène.
 LACOMMEObstétrique.
 LANTUEJOUL ...Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy).Pathologie médicale.
 LAVIERParasitologie.
 LELONGPathologie médicale.
 LEMAIREPathologie expérimentale.
 LEVEUFPathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY.....Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI .Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUXPathologie chirurgicale.
 MOLLARETPathologie médicale.
 MOREAUPathologie médicale.
 MOULONGUET ..Pathologie chirurgicale.
 MOUQUINPathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS ..Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE ...Médecine légale.
 PORTESObstétrique.
 RENARDOphtalmologie.
 RICHETPhysiologie.
 SANNIEChimie biologique.
 SENEQUEPathologie chirurgicale.
 TROISIERPathologie expérimentale.
 TURPINPathologie médicale.
 VIGNESObstétrique.
 WILMOTHPathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale
BUSQUET ... Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT .. Physiologie.
GUENIOT Obstétrique.
HEITZ-BOYER Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS .Pathologie chirurgicale.
LE LORIER .Obstétrique.
SCHWARTZ .Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.

ALAJOUANINE .
AUBERTIN
BRULE
CHABROL
DONZELOT
DUVOIR
LIAN
PASTEUR-VALLERY
RADOT
SEZARY
Clinique médicale.

MM.

BASSET
BROCQ
CADENAT
GATELIER
MOURE
QUENU
VELTER
Clinique chirurgicale.

MM.

ECALLE
METZGER
Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie
WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

A MA FEMME

A MA FILLE

AU DOCTEUR ARSÈNE TREGOAT
mon beau-père

AU DOCTEUR GILLES TREGOAT
mon oncle

AUX MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY

Professeur
de clinique thérapeutique médicale

*Qui nous a fait le très grand
grand honneur d'accepter la pré-
sidence de cette thèse.*

*Hommage respectueux et recon-
naissant.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LE GAC
Professeur de chimie biologique
à l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Rennes

*Qui nous a fourni les éléments
essentiels de cette thèse, et nous
a guidé de ses conseils.*

*En témoignage d'amicale grati-
tude.*

A MON PREMIER MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LE DAMANY
Professeur de clinique médicale

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE RENNES

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE PARIS

INTRODUCTION

La découverte de l'insuline a complètement transformé le pronostic du diabète pancréatique. Grâce aux remarquables propriétés de cette hormone, des malades, autrefois condamnés à disparaître à brève échéance, peuvent aujourd'hui vivre et mener une existence active ; des enfants, qui sans elle n'auraient pu atteindre l'âge d'homme, grandissent et se fortifient ; des moribonds, sous son influence, sortent du coma et renaissent à la vie.

Il serait à souhaiter, qu'à tous nos maux, nous puissions opposer d'aussi puissants remèdes.

Avons nous donc atteint la perfection, et n'avons nous plus rien à chercher dans le domaine du traitement du diabète ?

Nous ne le pensons pas.

Si l'insuline a, le plus souvent prise sur le diabète, et en efface les symptômes, à proprement parler, elle ne le guérit pas.

D'autre part, certains malades résistent à son influence, ou n'y obéissent que faiblement et de façon insuffisante ; leur traitement nécessite l'emploi de doses très élevées d'hormone et la mise en

œuvre de la thérapeutique, outre que dans ces conditions, elle devient très onéreuse, n'est pas toujours suivie de succès.

Le champ reste donc toujours ouvert aux investigations, et si l'insuline demeure « la grande ressource » thérapeutique du diabète, il est légitime, puisque en certain cas elle se révèle insuffisante, d'essayer, sinon d'y suppléer par une autre substance, du moins de l'activer en quelque manière, ou de sensibiliser le malade à son action.

C'est à cette tâche que nous apportons ici notre contribution. Nous proposons comme adjuvant de la thérapeutique du diabète le phosphate de sodium.

Nous allons exposer les raisons de ce choix. Par quelques observations nous montrerons les résultats qu'on peut attendre de l'emploi du phosphate de sodium dans le traitement du diabète. Nous dirons ensuite en quoi consiste, pour nous, ce traitement, et la manière de le conduire, dans la pratique.

CHAPITRE I

Aperçu général sur le métabolisme des Glucides

Les Glucides, autrefois, appelés hydrates de carbone par ce qu'ils répondent à la formule générale $C^n (H^a O)^n$ constituent un groupe important d'aliments.

Ils proviennent pour la plus grande part du règne végétal (céréales, légumes, fruits, etc...) dans lesquels ils existent sous forme de molécules plus ou moins complexes : hétérosides, holosides, oses.

Les osides ne sont pas directement assimilables (1) (2) (3) et leur dédoublement en oses est la condition de leur utilisation par l'organisme.

Cette transformation s'effectue sous l'action des sucs digestifs, par une suite d'hydrolyses qui divisent les glucides en leur constituants les plus simples ou oses, les plus répandus étant le glucose, le lévulose et le galactose.

La digestion des hydrates de carbone commence dans la cavité buccale, la salive agit par la ptyaline ou amylase salivaire qui transforme l'amidon cuit en maltose et dextrine :



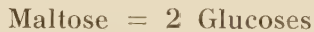
Le suc gastrique ne joue aucun rôle dans la

digestion des glucides et même par son acidité, il arrête l'action de la salive. Dans l'intestin, les substances amylacées vont subir l'attaque de ferments nombreux. Le suc pancréatique par l'amylopsine ou amylase pancréatique transforme l'amidon en dextrine et maltose, mais différence avec la ptyaline, l'amylase pancréatique porte son action aussi bien sur l'amidon cru que sur l'amidon cuit. De plus, grâce à la présence de maltase, le suc pancréatique peut pousser la dissociation de l'amidon jusqu'au glucose.

Le suc intestinal renferme trois ferments qui vont achever la digestion des glucides, l'invertine ou sucrase dédouble la saccharose en sucre interverti c'est-à-dire en glucose et lévulose :



la maltase qui avec le maltose donne deux molécules de glucose :



enfin la lactase, diastase endocellulaire, dont l'action sur le lactose transforme cet holoside en deux oses différents : glucose et galactose :



Les sucres ainsi libérés peuvent alors franchir la paroi du tube digestif, mais une sorte de sélection s'opère au niveau de la barrière intestinale (4), le glucose serait absorbé plus rapidement que le galactose et que le lévulose ; pour d'autres (5) l'ordre d'absorption serait non pas glucose, galactose, lévulose, mais galactose, glucose, lévulose, mannose, xylose, arabinose.

En tous cas ces oses passent dans la veine porte et arrivent dans le foie, ou (1) par deshydratation

et remaniement de leurs molécules, ils sont fixés sous forme de glycogène :



Ce glycogène est une substance de réserve qui, au moment où l'organisme en aura besoin, fixera de l'eau et redonnera toujours du glucose.

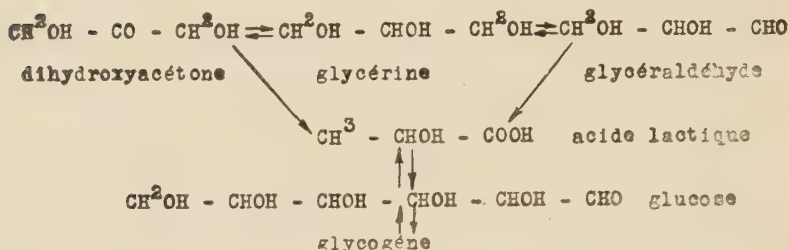
Le glucose peut avoir une origine tissulaire et provenir de la transformation des lipides ou des protides.

Il semble que, comme cela se produit dans la germination des plantes à semences huileuses les graisses peuvent se transformer en glucose. Il est logique de penser que certains lipides peuvent donner des glucides, tels par exemple les galactolipides, qui par hydrolyse, libèrent, entre autres choses du galactose

Les lipides ou graisses sont constituées par un mélange d'esters d'alcools plus ou moins complexes et d'acides gras. On a discuté longtemps la possibilité de transformation des acides gras en glycogène. Cependant Eckstein (6) a démontré que l'acide propionique pouvait produire du glycogène dans le foie et que les acides gras à nombre impair de carbone, dans la mesure où, durant la B-oxydation de Knop, ils sont susceptibles de donner de l'acide propionique, peuvent contribuer à la constitution de réserves glycogéniques.

Quant à la glycérine provenant de la saponification des glycérides on conçoit facilement qu'elle puisse se transformer en aldéhyde glycérique ou dihydroxyacétone, rentrer ainsi dans le cycle du métabolisme des glucides, donner selon les condi-

tions, soit du glucose, soit de l'acide lactique et se recondenser



finalement sous forme de glycogène ou disparaître à l'état de gaz carbonique et d'eau.

Luchsinger (7) a signalé la formation de glycogène dans le foie après ingestion de glycérine. Chez l'homme à jeun on a constaté (8) après son administration, au sujet normal, une hyperglycémie et chez le diabétique une augmentation de la glycosurie. Chambers et Deuel (9) ont constaté que la transformation en glucide de la glycérine après ingestion a pu atteindre 96, 9 et 98, 4 % dans deux cas de diabète phlorizique. D'autres auteurs ont vu la dihydroxyacétone, additionnée à du sang défibriné servant à la perfusion du foie, donner lieu à la formation de glycogène et de glucose. Dans les mêmes conditions (5) la glycéraldéhyde se transformerait en d.sorbose. D'après Isaac et Adler (10) une partie de la dihydroxyacétone est condensée en glycogène, une autre partie donne de l'acide lactique.

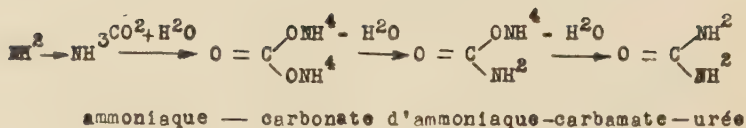
Emden et ses élèves (11) notent qu'il y a formation d'acide lactique dans la perfusion du foie et dans l'action des globules rouges sur la dihydroxyacétone. Cette transformation est plus facile aux dépens des glycéraldéhydes qu'aux dépens du glu-

cose et moins facile aux dépens de la dihydroxyacétone qu'à ceux des deux précédents.

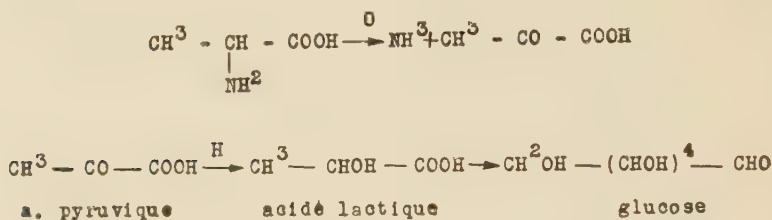
L'efficacité de l'action de la glycérine, glycéraldéhyde et déhydroxyacétone contre les convulsions insuliniques et contre l'acidose est rapportée par de nombreux auteurs (12) ; cette action est toutefois moins rapide que celle du glucose ce qui permet de penser qu'ils agissent après transformation en glucose.

Ainsi donc, au point de vue expérimental et thérapeutique, la réalité de la transformation du reste alcoolique des glycérides en glucide est nettement établie.

Les glucides peuvent également provenir des protides. La reconstruction des protéides spécifiques exige de l'organisme une désintégration très poussée des protides alimentaires. La molécule albuminoïde est disloquée en ses éléments les plus simples, c'est-à-dire en polypeptides et acides aminés ; ces acides aminés ne suivent pas une évolution univoque, les uns, susceptibles de donner naissance à des glucides sont dit glucoformateurs, tels sont le glycocolle, l'alanine, la sérine, la cystine, les acides aspartique et glutamique, l'arginine, la proline. Les autres, parce qu'ils augmentent l'excrétion de l'acétone et des corps cétoniques sont dits cétoènes ; leucine, lysine, histidine phénylalanine, tyrosine. Ceux-ci suivent le cycle du métabolisme des acides gras. La transformation des acides aminés en glucides se fait surtout au niveau du foie, l'acide est « désaminé ». Le groupement NH^2 est transformé en ammoniacque, en carbonate puis en carbamate d'ammoniacque et finalement en urée.



La chaîne carbonée, par exemple, dans le cas de l'alanine donne de l'acide pyruvique, puis de l'acide lactique qui finalement serait transformé en glucose



La valeur glycogénique des divers protides est extrêmement variable et en relation avec leurs richesses en acides aminés glycoformateurs et aussi avec la nature même de ces acides dont le rendement glucidique est inégal.

Une autre source tissulaire de glucose est constituée par le sucre protéidique, mis en évidence dans le sang par H. Bierry et Fandard (15) et défini par H. Bierry et Ranc (16). Le professeur Rathery, H. Bierry et leurs collaborateurs ont démontré l'importance de cette forme de réserve glucidique (17), le sucre protéidique existe d'une façon constante dans le sang, à côté du sucre libre. L'hydrolyse par les acides étendus et chauds ou par les alcalis dilués libère le sucre de ses combinaisons avec les albumines plasmatiques (il s'agit bien d'une com-

binaison et non d'une adsorption). La partie protidique est constituée par des protéides, le sucre est un amino polyholoside, formé de d.galactose, de d.glucosamine et de d.mannose (H. Bierry).

Le P^r F. Rathery et R. Kourilsky, M^{mes} G. Gibert et Y. Laurent (18 et 19) ont dosé le sucre du sang chez le chien et établi que la glycémie la plus élevée se trouvait réalisée dans la veine sus-hépatique, celle de la veine porte étant la plus basse. Ceci pourrait s'expliquer par la recharge du sang en sucre à partir du glycogène hépatique. Or, ces auteurs ont pu établir que cet enrichissement du sang en sucre était indépendante de la teneur du foie en glycogène et que même la glycémie pouvait demeurer normale alors que le glycogène hépatique et musculaire avaient disparu. Par des mesures de la protéidoglycémie dans les veines porte et sus-hépatique, le professeur Rathery et M^{me} Laurent (19) purent constater que le plus souvent le taux du sucre protéidique dans cette dernière était inférieur à celui de la veine porte. Dès lors H. Bierry et le P^r Rathery et leurs élèves pouvaient conclure que le plasma sanguin pouvait subir un remaniement dans le foie et qu'il se fait une libération de glucides aux dépens du sucre protéidique (Protéidoglycolyse) (20). Un phénomène inverse peut d'ailleurs s'observer et on a pu constater une protéidoglycémie plus élevée dans la veine sus-hépatique que dans la veine porte, ce qui prouve que le foie peut également élaborer le sucre protéidique (Protéidoglygogénèse).

Le poumon peut libérer du glucose à partir du sucre protéidique on voit ainsi qu'à côté du glycogène le sucre protéidique constitue pour l'organisme une réserve importante de glucides et que son

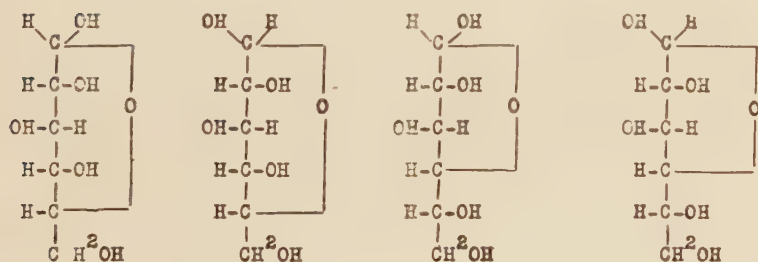
rôle dans la régulation de la glycémie est de premier plan.

Ainsi donc le glucose peut-être fourni à l'organisme à partir des glucides, des lipides, des protides, du sucre protéidique, mais ce glucose ne sera pas forcément utilisable par les tissus. En effet, se basant sur des différences entre les pouvoirs rotatoires observés et les pouvoirs rotatoires calculés d'après le pouvoir réducteur. Winter et Smith ont pensé (23) que le glucose existait dans le sang sous une forme différente du glucose ordinaire. On sait que celui-ci est constitué par un mélange équilibré des formes *a* et *b* de pouvoir rotatoire $a [D] + 52^{\circ} 5$. Pour être utilisé, ce glucose *a* et *b* devrait être transformé par un co-ferment d'origine pancréatique en présence de tissu musculaire ou hépatique en une autre forme instable (Glucose gamma), ce sucre serait caractérisé par un pouvoir rotatoire différent de celui du glucose ordinaire et, par son aptitude particulière à réagir. Ni Mozotowsky (21), ni Van Creveld (22) n'ont confirmé les constatations de Winter et Smith.

D'ailleurs d'après Eadie (83) on observe bien une différence entre le pouvoir rotatoire et le pouvoir réducteur du sucre sanguin, si l'analyse porte sur du sang prélevé depuis peu. Cette différence ne se retrouve plus, dans le sang recueilli depuis plusieurs jours, et pour l'auteur il n'est pas nécessaire pour expliquer ce phénomène d'imaginer l'existence dans le sang d'un gamma glucose. La non concordance des pouvoirs réducteur et rotatoire du sang peut être due à la présence de substances lévo-rotatoires, qui graduellement désintégréées, ramènent la dextro rotation à une valeur équivalente à la réduction.

Pour Lundsgaard et Holböll (13), le sucre du sang serait un glucide encore inconnu, auquel ils ont donné le nom de « Néo glucose », le pouvoir rotatoire de ce sucre serait compris entre $[\alpha]_D = 22^\circ$ et $+ 40^\circ$. Ce Néo glucose n'existerait chez le diabétique qu'après l'injection d'insuline, le rôle de l'insuline serait donc de transformer le glucose ordinaire en néo glucose.

En réalité, l'existence dans le sang, soit d'un « gamma glucose », soit d'un « néo-glucose » n'est rien moins que démontrée et il est probable, ainsi que le pensait Eadie (83) et comme l'ont mis en évidence Wisschner (14) puis Bell (86) que les différences entre les valeurs obtenues par voie chimique, et les valeurs optiques exprimées en a-b glucose trouvent leur explication dans la présence dans le filtrat sanguin de sels levogyres de l'acide *d* lactique. Il suffit (84) d'amener le filtrat sanguin à p H 4 pour mettre en accord les chiffres donnés par la réduction et le polarimètre. L'acidification du filtrat a pour effet de transformer les lactates de



formes stables
glucose a. glucose b.
pyranoses

formes instables
glucose a. glucose b.
furanose

pouvoir rotatoire élevé, en acide lactique libre dont l'activité optique est faible.

En fait le sucre du sang est le d glucose, sous la forme glucopyranose (L. B. Winter), c'est-à-dire la forme stable du glucose par opposition au glucofuranose ou glucose instable.

Il est probable qu'il existe dans le sang, à côté du glucose, d'autres glucides, mais en quantité minime. J. Roche (49) par exemple, a cru mettre en évidence la présence dans le plasma sanguin d'un hexose phosphate qu'il évalue à 2 ou 3 % des substances réductrices du sang.

C'est sous cette forme de glucose que sont utilisés les glucides, et la partie hydrocarbonée de nos aliments, n'est assimilable que dans la mesure où elle peut se transformer en glucose.

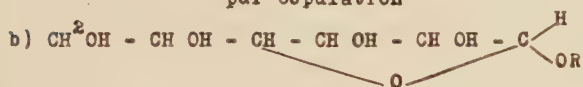
Quelle que soit l'origine du sucre, deux voies principales s'offrent à lui, la mise en réserve pour une utilisation ultérieure, la combustion pour l'entretien de l'énergie vitale. Il existe une autre destination, dont les étapes sont mal connues, dont le terme est la formation de certains tissus organiques, par combinaison avec des éléments divers : purines, acides aminés, acides lignocériques et phénosiques. On sait, en effet, que les glucides entrent, en quantité et qualité différentes dans la constitution des acides nucléiques (hexoses, pentoses), des membranes muqueuses, des tissus de soutien (hexose-amines) du système nerveux central (galactose), des organes (rate, testicules, etc.) dans la constitution moléculaire des protéides du plasma sanguin (galacto-glucosamino mannose) (20).

Pour être complet nous devons signaler également le rôle antitoxique que joue le glucose dans l'organisme ; cette notion est due au Prof. H.

Roger (87). Le Prof. Caille (de Rennes) dans sa thèse (88) a montré comment le glucose par sa fonction aldéhyde pouvait se combiner avec les substances contenant une fonction alcoolique ou phénolique (a) pour former des glucosides (b). Ceux-ci subissent une oxydation sur leur chaînon alcoolique (c) terminal et donnent des acides glycuroniques conjugués qui sont peu toxiques et s'éliminent facilement par le rein.

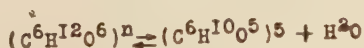


par oopulation



Sur ces observations est basée une méthode d'exploration de la fonction antitoxique du foie (Chiray et Caille).

La mise en réserve du glucose par le foie, sous forme de glycogène est bien connue ; Cl. Bernard l'a démontrée par la perfusion du foie, avec un sang défibriné et sucré. Le taux du glucose diminue dans le liquide de perfusion, tandis que le foie s'enrichit en glycogène. Cette fixation du glucose se fait par deshydratation.



Cette réaction est réversible, et sous l'influence

de l'amylase hépatique, découverte par Cl. Bernard, le glycogène redonne du glucose.

Le foie fixe de cette façon, l'excès de glucose que peut contenir le sang et en cas d'insuffisance du sucre sanguin, il en libère à partir du glycogène hépatique. On conçoit que son rôle dans la régulation de la glycémie soit des plus importants.

Le glucose se condense également en glycogène, au niveau des muscles. Ceux-ci fixent, de façon permanente du sucre sanguin et constamment le sang veineux musculaire est moins riche en glucose que le sang artériel. Ce fait est surtout sensible, ainsi que l'ont établi C. F. Cori et G. T. Cori (5) après un repas hydrocarboné ; ils ont constaté également, que chez le rat, 25 % du sucre absorbé en quatre heures, se trouve fixé dans les muscles. Dans le même temps le foie en retient 28 %. On admet généralement que le glycogène musculaire est irréversible, et qu'il intervient dans la production de l'énergie de la contraction musculaire. Le muscle apparaît donc, plus comme un appareil d'utilisation du glucose qu'un régulateur direct de la glycémie. Le muscle est le grand destructeur du glucose. Les autres tissus possèdent aussi, à des degrés inégaux, la propriété de détruire le glucose. Mauriac et Servantie ont étudié le pouvoir glycolytique « in vitro » des divers tissus, ils ont vu que ce pouvoir varie considérablement suivant les organes ; il va en augmentant dans l'ordre suivant : pancréas, rein poumon, testicules, moelle osseuse, tissu ganglionnaire, rate, cerveau, cœur, sang. Mauriac et Aubertin (33) ont établi également l'existence de la glycolyse, in vitro, au niveau du rein et de la rate. Knowlton et Starling (34) ont mis en évidence le même phénomène au niveau du cœur. H. Roger,

F. Rathery et Binet (35) ont constaté au niveau du poumon, d'une part la glycolyse, de l'autre la mise en liberté de glucose, à partir du sucre protéidique ; Lépine a, depuis longtemps observé la glycolyse dans le sang in vitro (ferment glycolytique de Lépine). Chelle et Mauriac, puis Mauriac ont démontré (36) que le pouvoir glycolytique appartient surtout aux globules blancs et parmi ceux-ci, surtout aux polynucléaires. Il n'est cependant pas prouvé que cette glycolyse se produise dans le sang circulant.

La destruction organique du glucose au niveau du muscle a été pour la première fois démontrée par Chauveau (24), dans son expérience célèbre, sur le muscle masséter du cheval. Mesurant comparativement, l'oxygène et le sucre contenus dans l'artère et la veine de ce muscle, Chauveau a constaté qu'il y a proportionnalité entre le glucose détruit et l'oxygène absorbé. Cette proportionnalité est la même que celle qui existe dans l'oxydation du glucose, et la réaction qui s'accomplit dans le muscle peut s'écrire :



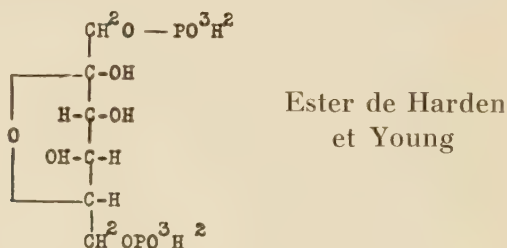
Cependant, les faits ne sont pas aussi simples, et deux notions le démontrent à l'évidence. Le muscle placé dans une atmosphère d'hydrogène ou d'azote peut continuer à se contracter alors qu'il ne reçoit plus d'oxygène, et que l'irrigation est arrêtée. Cela indique que le glucose musculaire doit subir une transformation énergétique anaérobie. De plus, si l'équation précédente était réelle, elle aboutirait à la libération exclusive d'énergie thermique, laquelle est incapable d'expliquer la contraction musculaire.

La connaissance des corps intermédiaires de la

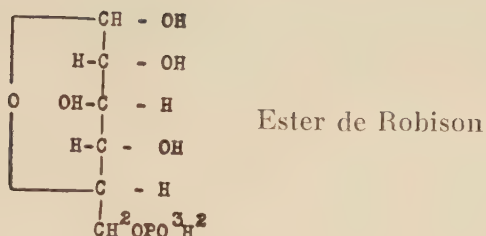
dégradation du glycogène est sortie peu à peu, de l'étude de la fermentation alcoolique et des phénomènes chimiques de la contraction musculaire.

C'est d'abord la découverte par Liebig d'acide lactique dans les muscles ; puis Cl. Bernard explique la présence de cet acide dans le tissu musculaire par la dégradation du glycogène et des sucres préexistants.

C'est Pasteur qui établit que la fermentation des sucres est une oxydation intra moléculaire, dans laquelle une moitié de la molécule du sucre oxyde l'autre moitié ; puis sans leur attribuer un rôle actif dans la transformation des sucres, il attire l'attention sur l'utilité des phosphates pour amorcer la fermentation. En étudiant le rôle des phosphates, Harden et Young (26) constatent la disparition des sels phosphorés ajoutés et la formation dans le milieu en fermentation d'un Ester Hexose phosphorique, dont Young (27) établit la constitution ; il s'agit de l'acide gamma lévulose diphosphorique, dont la formule est :

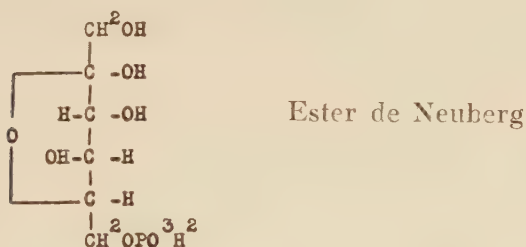


et qui est connu sous le nom d'Ester de Harden et Young. Un autre Ester est découvert dans les liquides de fermentation par Harden et Robison (28). Robison isole (29) ce produit et le reconnaît comme l'acide glucose gamma monophosphorique, ou glycopyranose 6 monophosphorique



Pour ces auteurs l'esterification du sucre par l'acide phosphorique est une réaction préliminaire de la fermentation proprement dite.

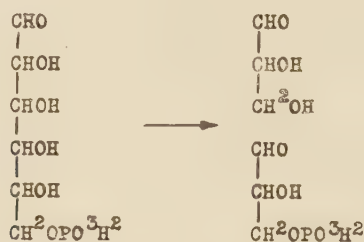
Il existe un autre ester hexose phosphorique : ester fructose furanose 6 monophosphorique, appelé ester de Neuberg, et qui a donc la



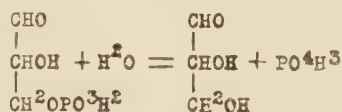
même constitution que l'ester diphosphorique de Harden et Young.

La découverte de méthylglyoxal, dans les produits de fermentation des hexose phosphates, par Neuberg (37), puis Toenissen et Fischer dans l'action du muscle sur l'hexose phosphate, la mise en évidence par différents auteurs (39) dans les tissus d'une glyoxalase capable de transformer le méthylglyoxal en acide lactique, semblèrent démontrer que le méthylglyoxal était réellement un terme intermédiaire du métabolisme des glucides. Kluy-

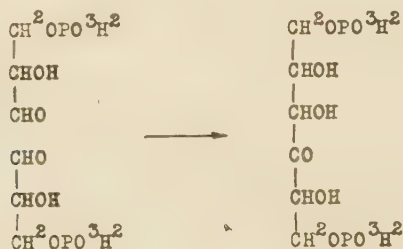
ver (38) pensa que l'ester de Robison était clivé par déplacement d'un atome d'Hydrogène du Carbone en C 4 sur le Carbone en C 3 suivant l'équation :



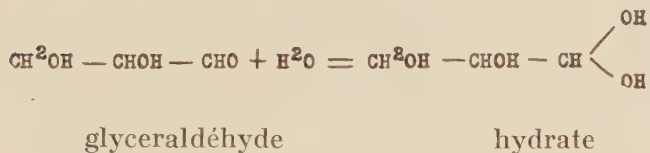
c'est-à-dire en aldéhyde glycérique (et en dihydroxyacétone s'il s'agit du fructose) et ester triose phosphorique. Ce dernier pourrait s'hydrolyser.



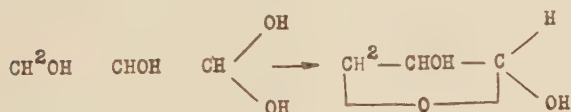
en aldéhyde glycérique et acide phosphorique, ou donner naissance à une molécule d'acide hexosediphosphorique, en se condensant.



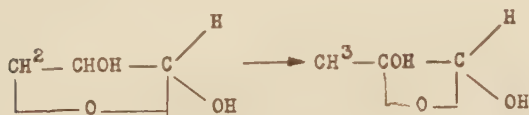
Dans un deuxième stade le triose formé serait transformé en méthylglyoxal, par une suite de réactions, comprenant, formation de l'Hydrate du triose.



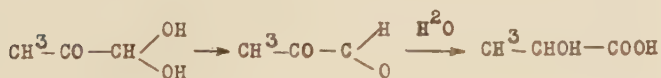
Cet hydrate éliminerait une molécule d'eau en donnant naissance à un dérivé oxydique qui dans ce cas est 1, 3



L'Hydrogène relié au Carbone C 2, devient ainsi actif et se déplace sur le Carbone C 3, avec production simultanée d'un oxyde 1, 2



ce dernier donnerait finalement un Hydrate de forme cétonique ou Hydrate de Methylglyoxal.

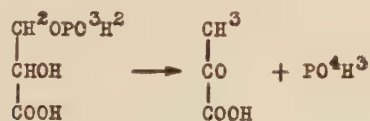


susceptible de se transformer en acide lactique $\text{CH}^2 - \text{CH} - \text{OH} - \text{COOH}$.

Pour Lohmann et Meyerhof, cette conception est inacceptable, car pour ces auteurs, si le méthylglyoxal peut se former à partir de l'ester triose-phosphorique (42), il ne représente pas, par lui-même, un produit intermédiaire de la dégradation des glucides. En effet, la présence de glutathion est nécessaire pour la transformation du Méthylglyoxal en acide lactique, par la Méthylglyoxalase ; or, on peut priver l'extrait de muscle de glutathion, et cependant, cet extrait reste capable de transformer le glycogène en acide lactique, et non le méthylglyoxal. On ne peut donc admettre que le méthylglyoxal soit un produit intermédiaire du métabolisme du sucre.

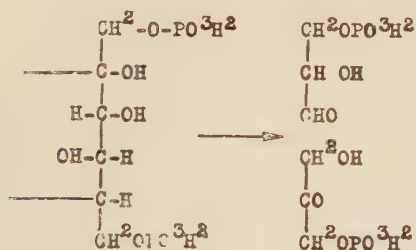
Les travaux d'Embden et de son école ont jeté un jour nouveau sur cette question du métabolisme des glucides. Embden (31) isola du suc obtenu par pression de muscle haché, un ester Hexose diphosphorique, analogue à l'ester de Harden et Young, et qu'il appela lactacidogène parce qu'il donne naissance à l'acide lactique, Embden démontra également que cet ester est décomposé par le suc de presse du muscle tandis que le glycogène n'est pas attaqué. Plus tard Embden et Zimmermann (31) reconnurent que l'ester diphosphorique provenait en réalité d'un ester hexose monophosphorique, et c'est à ce dernier qu'ils attribuèrent alors le nom de lactacidogène. Pour Lohman (30) le lactacidogène est constitué par un ester voisin, sinon identique à l'ester de Robison. Pour Parnas (40) les esters d'Embden seraient un mélange, en état d'équilibre chimique, de l'ester gluco pyranose 6 monophosphorique ou Ester de Robison et de l'es-

ter fructose furanose 6 monophosphorique ou ester de Neuberg. L'attention ayant été attirée sur la présence dans le muscle de l'acide pyruvique, Embden put démontrer que cet acide dérivait de l'ester monophosphorique de l'acide glycérique appelé encore acide phosphoglycérique.



Pour cet auteur, le cycle du métabolisme des glucides trouve son point de départ dans l'ester hexose diphosphorique qui provient lui-même d'un ester hexose monophosphorique. L'ester hexose diphosphorique se décompose en 2 molécules d'acide triosephosphorique, qui sont l'acide glycéro aldehydo phosphorique ou ester phosphoglyceraldéhyde et l'acide dioxyacétonephosphorique.

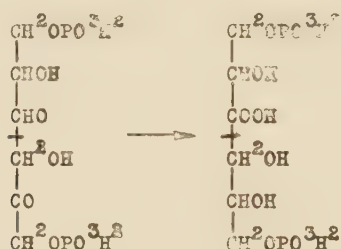
1) Acide Hexose diphosphorique = 1 acide glycéro aldehydo phosphorique + 1 acide dioxyacétone phosphorique :



Par une dismutation de ces acides, il se produit

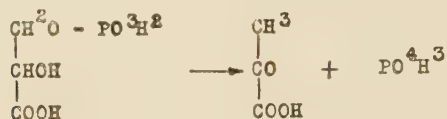
comme substance réduite l'acide a glycéro phosphorique et comme substance oxydée l'acide phosphoglycérique.

2) 1 acide glycéro aldéhydo phosphorique + 1 dioxyacétone phosphorique = 1 acide a glycéro-phosphorique + 1 acide phospho glycérique :



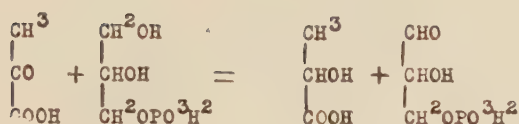
L'acide phosphoglycérique fournit alors l'acide pyruvique, et l'acide phosphorique est libéré.

3) Acide phosphoglycérique = 1 acide pyruvique + acide phosphorique :



L'acide pyruvique subit enfin une dismutation avec une molécule d'acide a glycerophosphorique, et est réduit en acide lactique, tandis que l'acide a glycerophosphorique est réoxydé en acide triose phosphorique.

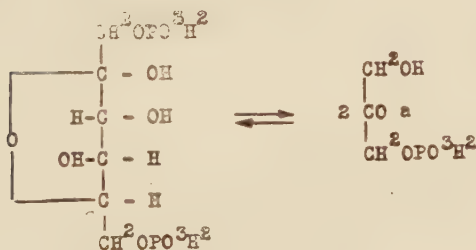
4) 1 acide pyruvique + 1 acide glycerophosphorique = 1 acide lactique + 1 acide triose phosphorique :



l'acide triose phosphorique rentre alors à nouveau en réaction, selon l'équation 2.

Ce schéma de Embden, Lohmann et Meyerhof, a été modifié et complété par Parnas (40). Pour lui, comme pour Embden, la matière première d'où part le processus du démembrement glycogénolytique est l'ester Hexose diphosphorique de Harden, qui se transforme en dioxyacétone.

1) Ester Hexose diphosphorique = 2 phospho-dioxyacétone :



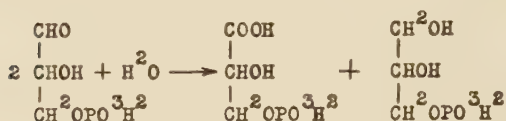
Cette transformation est réversible, et se fait dans le sens de gauche à droite par la zymohexase.

Par un regroupement intramoléculaire réversible, opéré par des enzymes musculaires, la phospho-dioxyacétone se transforme en phospho glycéral-déhyde.

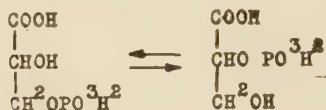


puis intervient une réaction oxydo réductrice, conduisant à l'acide phosphoglycérique et au phosphoglycérol (ou acide glycerophosphorique).

2) 2 aldehydes phosphoglycériques + H²O = acide phosphoglycérique + phosphoglycérol :

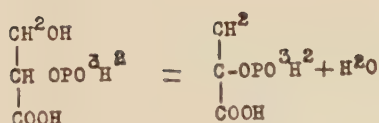


l'acide 3 phosphoglycérique se transforme en son isomère l'acide 2 phospho-glycérique, en réaction réversible sous l'action d'un enzyme renfermé dans l'extrait de muscle :



Ce dernier donne naissance à l'acide phosphopyruvique, sous sa forme énolique.

3) Acide 2 phosphoglycérique = acide phosphopyruvique + eau :



L'acide phosphopyruvique engendrera l'acide pyruvique, mais seulement en présence d'une substance particulière, qui agit comme accepteur — accepteur spécifique et apparemment unique — du phosphate, l'acide adénylique. Cet acide se transforme en acide adénosinetriphosphorique, qui transporte ensuite les groupes phosphatiques à d'autres participants de la transformation métabolique.

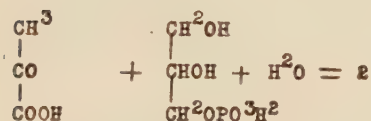
Une deuxième transformation oxydo réductrice transforme l'acide pyruvique et le phosphoglycérol en acide lactique et acide phosphoglycérique.

4) 2 acides pyruviques + H^2O + phosphoglycérol = 2 acides lactiques + acide phosphoglycérique :

2 acides pyruviques

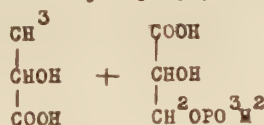


phosphoglycérol

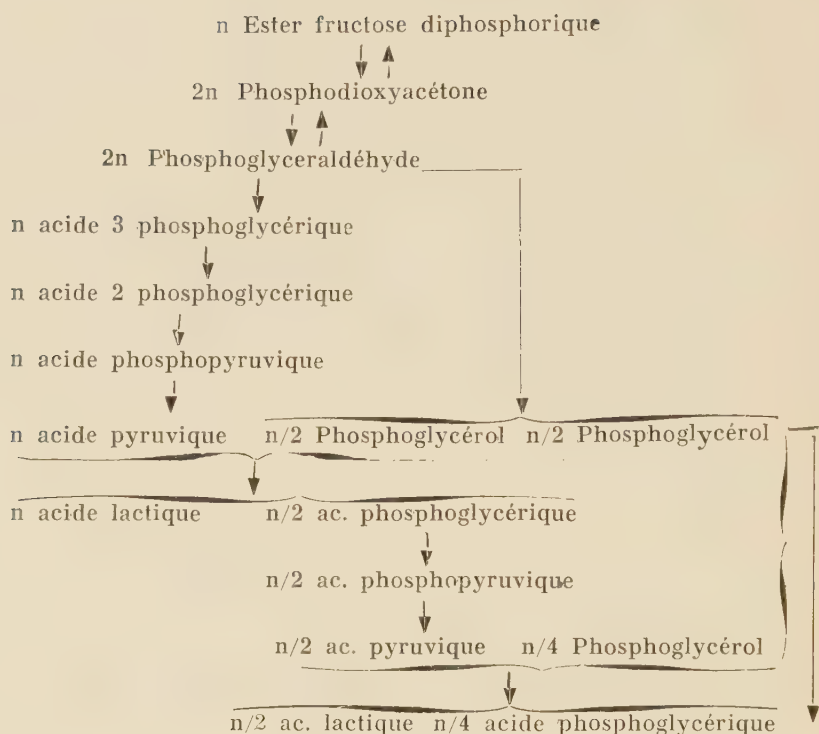


2 acides lactiques

acide phosphoglycérique

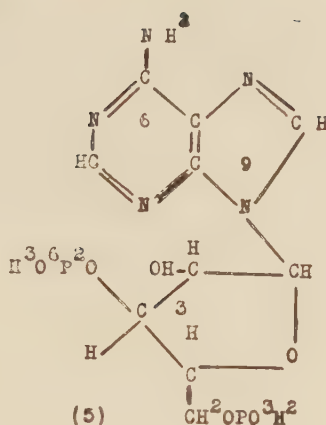
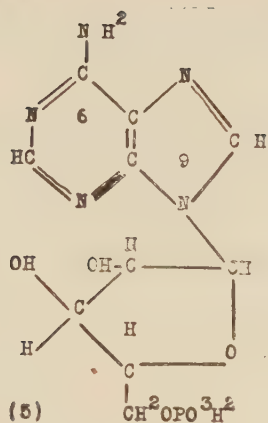


et ainsi la moitié du carbone contenu dans le glycogène est transformé en acide lactique. L'acide phosphoglycérique, recommence le cycle. Ces réactions peuvent se résumer dans le tableau suivant :



Parallèlement à ce processus de transformation des glucides dans le muscle, et le préparant, une autre série de réaction se produit, dont le but est la régénération constante de l'acide adénosinetriphosphorique.

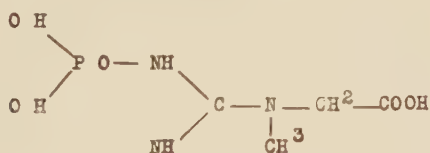
Cet acide découvert en 1929, par Lohmann est constitué par l'acide adénylique auquel est attaché un groupement pyrophosphorique ; l'acide adénylique est formé lui-même de l'adénosine (9) furano riboside de l'adénine) estérifiée en position 5 du ribose, par l'acide phosphorique. Voici les formules d'après Satoh (41) :



ac. adénylique

ac. adénosinetriphosphorique

L'acide adénosine triphosphorique peut se former de deux façons, soit par action de la phosphocréatine sur l'acide adénylique, soit par l'action de l'acide phosphopyruvique sur l'acide adénylique.



phosphocréatine

Acide adénylique + 2 phosphocréatine = 2 créatine + acide adénosine triphosphorique.

Acide adénylique + 2 ac. phosphopyruvique = 2 ac. pyruvique + ac. adénosinetriphosphorique.

Cette dernière réaction ainsi que l'a montré Lohmann exige la présence de Magnésium.

La phosphocréatine et l'acide phosphopyruvique jouent le rôle de « phosphorylants », vis-à-vis de l'acide adénylique. Celui-ci est très instable à l'état libre, et s'il n'est pas immédiatement trans-

formé en acide adénosinetriphosphorique, il se dégrade en acide inosique, et ammoniacque par désamination.

L'acide adénosinetriphosphorique possède deux molécules de Phosphate extrêmement labiles, et doués d'une grande aptitude réactionnelle. En présence « d'accepteurs », il cède volontiers ses molécules de phosphates. C'est ainsi qu'en présence de glycogène, il transforme celui-ci en ester fructose diphosphorique de Harden et Young, tandis qu'il devient lui-même acide adénylique par perte de ses deux groupes phosphoriques labiles ; avec la créatine, il donne la phosphocréatine. L'acide adénylique en présence d'acide phospho-pyruvique ou de phosphocréatine régénère l'acide adénosine triphosphorique, qui est prêt à continuer une autre série de réaction.

Ainsi l'acide adénosinetriphosphorique apparaît comme le donateur de phosphate dans la phosphorylation du glycogène, c'est-à-dire pour la formation de l'ester fructose diphosphorique.

Le système acide adénosinephosphorique — acide adénylique se place donc au point central du cycle des transformations glycogenolytiques auxquelles prend part le groupe phosphorique. Ce groupe est introduit dans le cycle par l'acide adénosine triphosphorique et il le quitte au niveau de l'acide phosphopyruvique, pour former, avec l'acide adénylique, de nouveau l'acide adénosine triphosphorique.

Ces réactions se font par l'action d'enzymes spécifiques, mais la présence du système acide adénosine triphosphorique — ac. adénylique est indispensable, ils constituent le coenzyme de la glycogénolyse ; ce coenzyme joue un rôle actif, recevant

d'une part de l'acide phosphorique, et le redistribuant sans cesse à des « accepteurs » divers.

Il faut remarquer avec Parnas (40), que le point de départ des transformations des glucides, ce n'est pas le glucose, mais le glycogène ; Le glucose n'apparaît à aucun moment dans la glycogénolyse « In Vitro », l'acide adenosinetriphosphorique ne transforme pas le glucose en Hexose phosphate, en présence des enzymes musculaires. Ces mêmes enzymes sont également sans action sur le glucose en présence de phosphates, au contraire elles agissent sur le mélange de glycogène-phosphate en donnant naissance à un ester Hexosemonophosphorique.

L'acide adénosinetriphosphorique transforme l'ester Hexosemonophosphorique en ester Hexose diphosphorique. Ainsi la formation de l'ester hexose diphosphorique (48) à partir du glycogène et de l'acide adénosine triphosphorique apparaît comme le bilan de deux réactions dont la première est la formation de l'ester Hexose monophosphorique, à partir du glycogène et du phosphate, et la seconde la transformation de ce second ester en ester Hexose diphosphorique, par l'action de l'acide adénoside triphosphorique sur le mono ester. Le phosphorylant de la première réaction est le phosphate libre, le phosphorylant de la deuxième réaction est l'acide adénosinetriphosphorique, le substrat de la réaction primaire est le glycogène, celui de la deuxième l'ester Hexose monophosphorique (65).

Nous résumons dans le tableau suivant, la suite des réactions de la glycogénolyse en faisant remarquer qu'entre le stade glycogène et le stade acide lactique, il n'existe pas moins de 8 composés phos-

La dégradation du glycogène et sa transformation en acide lactique au niveau des muscles, se fait en anaérobiose. Une deuxième phase oxydative, s'accomplit en présence de l'oxygène, au cours de laquelle une partie de l'acide lactique formé dans la première période est oxydée ; l'énergie ainsi dégagée permet la reconstitution, aux dépens du reste d'acide lactique, du glycogène, cette phase aérobie de la dégradation glucidique peut s'exprimer par le schéma suivant :

8 acides lactiques + 8 acides phosphoriques + 6 molécules d'oxygène. $\longrightarrow$

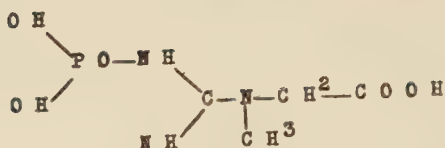
4 (ester Hexose diphosphorique) + 6 acides carboniques + 14 H⁺ O. $\longrightarrow$

$\frac{4}{n}$ (glycogène + 8 PO⁴ H⁺ + 6 CO² + 10 H⁺ O.

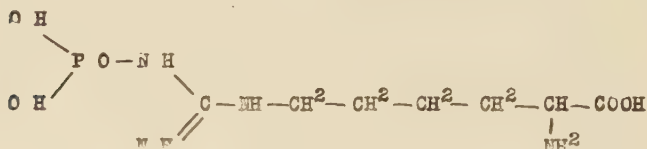
Il y a peu de temps encore, on pensait que l'énergie musculaire était due uniquement à la destruction des glucides dans le muscle — il a été démontré que la contraction musculaire peut se produire dans un muscle dépourvu de glycogène, et sans donner lieu à la formation d'acide lactique (44).

P. Eggleton et G. P. Eggleton (43) ont mis en évidence (1927), le rôle d'un corps qu'ils désignèrent sous le nom de Phosphagène, parce qu'il se décompose en libérant de l'acide phosphorique. C'est l'Hydrolyse de cette substance qui fournirait l'énergie de la contraction musculaire.

Le phosphagène, chez les vertébrés est constitué par la phosphocréatine qui est un acide créatine phosphorique (45).



Cet acide créatine phosphorique semble être un constituant spécifique du muscle ; le même rôle est joué chez les crustacés par l'acide arginine phosphorique (46).



Nous avons vu, que d'après Parnas (40) le phosphagène prend naissance dans l'action de l'acide adénosine triphosphorique sur la créatine. Mais cet acide adénosine triphosphorique lui-même se forme par réaction de l'acide phosphopyruvique — métabolite intermédiaire de la dégradation du glycogène — sur l'acide adénylique, on voit ainsi que les glucides interviennent dans la production de la contraction musculaire en fournissant l'énergie nécessaire à la synthèse du phosphagène dont l'hydrolyse engendre l'énergie de la contraction musculaire.

Un fait clinique vient à l'appui de cette manière de voir : on n'observe pas chez le diabétique de troubles de la contraction musculaire et cela se conçoit si l'énergie est fournie au muscle par l'hydrolyse du phosphagène, on observe seulement de la fatigabilité, de l'asthénie en rapport avec les troubles de la nutrition générale.

Cette étude de la chimie des transformations mé-

taboliques des glucides au niveau des muscles, met bien en évidence le rôle important de l'ion phosphorique dans la dégradation des hydrates de Carbone. Il en ressort que le glucide n'est pas utilisé, s'il n'est auparavant transformé en ester phosphorique. Les auteurs sont unanimes sur ce point, et cette constatation n'est pas valable seulement pour la dégradation du glycogène au niveau des tissus, mais aussi pour la glycolyse hématique, pour la fermentation alcoolique, dans tous ces cas, le premier stade de la dégradation du glucose est son esterification par l'acide phosphorique.

CHAPITRE II

Importance biologique de l'ion Phosphorique dans l'utilisation du glucose

Si l'étude des transformations du glucose, in vitro, sous l'action de ferments, qu'ils soient d'origine musculaire, ou secrétés par des levures montre à l'évidence les rapports étroits qui lient les métabolisme des glucides et des phosphates, on ne saurait cependant conclure de ce qui se passe « in vitro » à la similitude des phénomènes « in vivo ».

Nous allons donc étudier « in vivo » les relations entre le métabolisme des Hydrates de carbone et celui des phosphates.

Barrescheen, Doleschall et Poper (50) ont observé que l'injection intraveineuse de glucose ou l'ingestion d'Hydrates de Carbone produit chez l'homme normal une chute de la phosphatémie, cet abaissement du taux du phosphore sanguin est parfois considérable, puisque elle a pu atteindre dans un cas 30 mg par litre (50). Harrop et Bénédic (51) ont fait des constations analogues ainsi que Bolligèr et Hartmann (52). Le Professeur Labbé et Fabrykant ont observé le phénomène 4 fois sur

6, mais ils n'attachent à ce fait aucune importance.

Cette Hypophosphatémie s'accompagne ainsi que l'a démontré Fiske (53) d'une diminution de la sécrétion urinaire des phosphates, mais par la suite il se produit une augmentation compensatrice de l'élimination rénale du phosphore qui apparaît en excès dans les urines.

Les mêmes expériences effectuées chez le chien dépancréaté font apparaître quelques différences. En effet *l'administration de glucose au chien privé de pancréas n'entraîne aucune modification de la phosphatémie* (Bolliger et Hartmann, loc. cit.) Si la *dépancréation* est seulement *partielle*, l'ingestion de glucose détermine un *léger abaissement* du taux du phosphore minéral sanguin, mais toujours moins marqué que chez le sujet normal.

De même chez le diabétique, la phosphatémie n'est que peu influencée par l'ingestion de glucose, d'après Barreschen Doleschall et Popper ; et leurs conclusions sont confirmées par les recherches de Hsiao-Ch'ien-Chang (54).

On peut donc admettre que l'introduction de glucose dans l'organisme détermine le plus souvent, chez l'homme normal une chute du phosphore minéral du sang. La baisse de la phosphatémie ne se produit pas ou est moins prononcée, lorsqu'il existe un trouble de l'utilisation des glucides (dépancréation, diabète).

L'injection d'insuline qui produit une chute de la glycémie *provoque* en même temps *une diminution de la phosphatémie*. Ce fait a été signalé par Wigglesworth, Woodrow, Smith et Winter (85) chez le lapin ; Briggs Koechig, Doisy et Weber (56) Horsters (57) ont constaté le même phénomène

chez le chien. Harrop et Benedict (loc cit) Bolliger et Hartman (loc. cit.) et Florence et ses collaborateurs (58) chez l'homme. Cette hypophosphatémie post insulinique est accompagnée d'une diminution momentanée de l'élimination urinaire des phosphates, car six heures au plus, après l'injection d'insuline, on observe une augmentation du taux des phosphates dans l'urine, si bien que l'élimination totale du phosphore dans les 24 heures dépasse de 25 à 30 % l'élimination normale (59-67).

Les observations chez le diabétique conduisent à des constatations analogues. L'injection d'insuline au diabétique est suivie d'une chute de la phosphatémie. *Sous l'influence d'injections répétées d'Hormone pancréatique*, Harrop et Benedict (81) *dans un cas de diabète avec acidose, ont vu la phosphatémie passer de 43 à 12 mg. %.*

Chez les diabétiques, non traités par l'insuline J. Cayla et J. Dulcy (60) ont trouvé que la phosphatémie est en moyenne de 34 mg. %. Cette phosphatémie moyenne s'abaisse à 24 mg. , chez les diabétiques soumis depuis longtemps au traitement insulinique.

La phosphaturie de ces malades est aussi extrêmement basse, et le rapport $P^2 O^5$ /urée est toujours abaissé (61) ainsi que l'a montré le Prof. Le Gac.

L'injection de certains extraits de levures qui « in vitro » produisent la synthèse des esters Hexose phosphoriques et la fermentation du glucose, provoquent chez les sujets normaux une baisse de la glycémie et exercent une influence favorable sur la glycémie et la glycosurie des diabétiques (62) Winter et Smith, Collip (63) Funk (64) Corbitt (65) Hutchinson (66). Cette action, Collip

l'attribue à la présence dans l'extrait de levure, d'une substance, qu'il a appelé Glucokinine ; pour Winter et Smith la Glucokinine serait une véritable Hormone antidiabétique, qui verrait son action augmentée par adjonction de Phosphates.

L'injection de Phosphate est sans action sur la glycémie lorsque celle-ci est normale (69) ; par contre, ainsi que l'a observé Underhill (68), le phosphate trisodique $\text{PO}^4 \text{Na}^3$ fait baisser l'Hyperglycémie consécutive à l'injection d'adrénaline. Si le phosphate de soude est injecté une ou deux heures avant l'adrénaline, celle-ci ne produit qu'une hyperglycémie légère et qui disparaît rapidement. Elias et Weiss (69) ont montré que l'injection de phosphate fait baisser l'hyperglycémie diabétique et diminuer la glycosurie. D'autre part Hartman (52) par des expériences effectuées chez le chien arrivent à cette conclusion que la *présence de phosphates en excès dans le sang permet une meilleure utilisation des glucides*, et qu'inversement le phosphore est mieux utilisé lorsque le glucose se trouve en excès dans le sang, mais la *présence d'insuline semble nécessaire*, car l'injection de phosphate au chien totalement dépancréaté n'exerce aucune influence sur la glycémie et la glycosurie (70) ; au cours du diabète humain la carence en insuline n'est jamais absolue, et c'est pour cette raison que le diabétique réagit, comme le sujet normal à l'injection de phosphates. Enfin Desgrez, Bierry et Rathery (89) ont pu constater que *l'injection simultanée d'insuline et de phosphates alcalins de pH voisin de celui du sang produit une hypoglycémie plus marquée que l'injection d'insuline seule*.

Les rapports entre les métabolisme des glucides

et des phosphates apparaissent donc aussi évidents in vivo, qu'in vitro. Nous retiendrons des expériences relatées, les faits suivants :

1° l'injection de glucose entraîne l'Hypophosphatémie.

2° l'injection d'insuline produit en même temps que l'hypoglycémie, l'hypophosphatémie ; cette *hypophosphatémie est constante chez les diabétiques soumis au traitement insuliniq.*

3° l'injection d'insuline produit une hypophosphaturie immédiate, suivie peu après d'une élimination compensatrice, telle, qu'au total elle dépasse de 25 à 30 % la phosphaturie normale.

4° au cours d'un traitement par l'insuline le rapport $P^2 O^6$ /urée est souvent abaissé.

5° l'injection d'extraits de levure qui « in vitro » font la synthèse des esters hexoses phosphoriques exercent une influence favorable sur la glycémie et la glycosurie des diabétiques.

6° l'injection de *phosphate de soude abaisse l'Hyperglycémie et la glycosurie diabétiques.*

7° *l'organisme utilise mieux les glucides lorsque la phosphatémie est élevée.*

3° *l'adjonction de phosphates à l'insuline augmente les propriétés hypoglycémiantes du produit.*

Devant ces faits, il est difficile de ne pas attribuer aux phosphates un rôle tout à fait important dans la pathogénie du diabète sucré ; ceux-ci prennent part aux réactions de dégradation des glucides dans les tissus, et la teneur en phosphate du sang est un des facteurs qui conditionnent l'évolution normale du métabolisme des hydrates de carbone.

Certains auteurs admettent même que le trouble fondamental du *diabète* réside dans l'impossibilité

ou se trouve l'organisme, du fait d'une carence en insuline, de *synthétiser l'ester hexose diphosphorique ou lactacidogène*. La combinaison du glucose et de l'acide phosphorique se ferait dans le foie et les muscles, sous l'influence de la phosphatase et de l'hormone pancréatique agissant comme co-facteur (Bruggs et Horsters (71).

Ce lactacidogène serait la forme utilisable des hydrates de carbone et son défaut ou son existence en quantité insuffisante dans le sang, entraînerait tous les désordres diabétiques. Il existerait d'après Fleisch (72) toute une série de mécanismes régulateurs superposés, pour assurer aux tissus une ration permanente et suffisante en Hydrates de Carbone directement utilisables (72). Le premier de ces mécanismes préside à la transformation du glucose sanguin en Hydrate de Carbone utilisable ; mais en cas de travail musculaire intense, la provision de glucose sanguin serait épuisée en 4 minutes environ, si un deuxième mécanisme régulateur n'assurait son renouvellement aux dépens du glycogène hépatique. Ce mécanisme serait à la fois nerveux, comme le montrent les expériences de Cl. Bernard, et endocrinien, ainsi que la preuve en ressort de l'hyperglycémie adrénalinique.

Le glycogène hépatique lui-même ne fournirait pas aux besoins de l'organisme pendant plus de deux heures si d'autres mécanismes régulateurs n'empêchaient en toutes circonstances, l'épuisement de ces réserves. Ces derniers mécanismes permettent l'utilisation des graisses ; la désintégration de ces dernières qui aboutit à la formation du glucose, mais aussi de corps cétoniques se trouve en effet, sollicitée à la fois par les besoins en gly-

cogène et par les besoins en hydrates de carbone directement utilisables.

Dans le diabète, le trouble essentiel porterait sur la transformation du glucose en « hydrate de carbone directement utilisable » ou lactacidogène. Il en résulte une diminution de ce dernier, mais par compensation une augmentation de la glycémie, une consommation excessive du glycogène hépatique, une désassimilation exagérée des graisses qui donnent lieu à la formation de corps cétoniques en excès.

Peut-être existe-t-il en outre, dans les diabètes graves un trouble tissulaire qui inhibe la combustion elle-même de l'hydrate de carbone utilisable, mais ce n'est pas là le fait physiopathologique fondamental.

L'action de l'insuline s'expliquerait bien dans cette hypothèse. Elle activerait le passage du glucose à l'Hydrate de Carbone directement utilisable ou lactacidogène. De ce fait tous les mécanismes régulateurs fonctionneraient en sens inverse de ce qu'on observait chez le diabétique : La glycémie s'abaisse, les réserves glycogéniques se reconstituent dans le foie, le métabolisme des graisses revient à son type normal, la lipémie diminue l'acétonurie disparaît et le quotient respiratoire se relève.

La baisse du phosphore sanguin constatée par Staub, Wiggleworth, Woodrow, Winter et Smith après injection d'insuline chez l'animal normal s'expliquerait par la formation d'une plus grande quantité de lactacidogène.

En effet Audowa et Wagner (73) Terada (74) ont constaté l'augmentation du taux de l'ester

hexose phosphorique dans les muscles après injection d'insuline.

Cependant ces résultats n'ont pas été confirmés par les recherches de Sokhey et Allan (75), Eadie Macleod et Noble (59), Best, Hoet et Marks (79). Il est vrai que le *lactacidogène* n'est pas un produit de réserve, destiné à s'accumuler, mais une *substance dynamique*, dont l'existence est transitoire et que l'analyse ne peut saisir qu'à un moment donné de son évolution.

Mais laissons là les discussions théoriques et les hypothèses, et ne nous occupons que des faits.

Nous avons vu que l'organisme utilise mieux le glucose lorsque la phosphatémie est élevée (Bolliger et Hartmann), or, l'insulinothérapie a pour effet d'entraîner une diminution du taux du phosphore anorganique du sang. Il serait donc logique de s'opposer à cette baisse du phosphore sanguin, par administration de phosphate de soude, aux diabétiques soumis à la thérapeutique insulinique. Le rendement de l'insuline pourrait ainsi être amélioré.

Quelques auteurs, Aubertin (76), J. Cayla (77), ont d'ailleurs signalé les bons effets du phosphate de soude dans le traitement du diabète. Il revient au Professeur Le Gac (78) d'avoir attiré l'attention sur l'importance, que dans certains cas de diabète pouvait revêtir la prescription du phosphate de sodium.

Le Professeur Le Gac a bien voulu nous communiquer quelques unes de ses observations. Nous allons les résumer, et de leur examen nous dégagerons une ligne de conduite à tenir dans le traitement du diabète pancréatique.

CHAPITRE III

Quelques observations

Observation n° 1 (Prof. Le Gac).

Il s'agit d'une jeune fille de 20 ans, qui au cours d'un diabète simple mal soigné, fait brutalement des accidents de pré-coma, puis de coma diabétique ; la malade est vue par le Prof. Le Gac, le 29 avril 1935 vers 16 heures. Etant donné les antécédents et les signes cliniques (coma flaccide, légère hypotonie des globes oculaires, respiration de Kussmaül, pouls filant, rapide et odeur chloroformique de l'haleine) le diagnostic est évident. La patiente a déjà reçu — sur les conseils de son médecin traitant et dans d'excellentes conditions — de l'insuline et malgré ce traitement, les symptômes ont continué à s'aggraver ; une analyse sommaire faite au lit du malade permet au Prof. Le Gac de conseiller 20 unités d'insuline toutes les 2 heures — avec 30 gr. de sucre —. Les urines sont prélevées à 17 heures pour analyse.

Voici les résultats :

Densité : 1,032 à + 15°.

Réaction : Très acide.

<i>Albumine</i>	Traces.
<i>Indican</i>	Quantité un peu supérieure à la normale.
<i>Pigments scatoliques</i> ..	Quantité un peu supérieure à la normale.
<i>Urobiline</i>	Néant.

Par litre :

<i>Glucose</i>	49 gr. 85.
<i>Urée</i>	13 gr. 20.
<i>Acétone</i>	0 gr. 970.
<i>Acide B-Oxybutyrique</i> .	1 gr. 862.
<i>Phosphates</i>	0 gr. 40.

Rapport P² O⁵/urée = 0,03.

Malgré le traitement mis en œuvre, une issue fatale survient le lendemain 30 avril, vers 7 heures.

Devant cet échec de la thérapeutique classique, apparemment bien conduite, nous sommes amenés à nous poser deux questions.

L'analyse des urines permet de constater un taux de phosphates urinaires anormalement bas (0 gr. 40), surtout si on le compare avec le chiffre de l'urée 13,20 (normalement la quantité de phosphore urinaire en P² O⁵ est le 1/10^e du taux de l'urée), or, le rapport P² O⁵/urée est ici de 0,03 au lieu de 0,10).

Ce fait, constaté chez une malade, qui *depuis plusieurs jours* reçoit des injections d'insuline résulte-t-il de l'influence de l'hormone pancréatique ?

L'observation n° 2 va nous permettre de répondre à cette première question.

Deuxième question : L'échec de la thérapeutique classique est-elle due à une phosphatémie insuffisante, et l'administration de phosphate de sodium à ces malades, est-elle capable « d'activer » en quelque sorte l'insuline, et de sensibiliser le malade à son action thérapeutique.

Nous donnerons quelques observations qui semblent répondre par l'affirmative à cette question.

Observation n° 2 (Prof. Le Gac).

M. E. . . ., cultivateur à C. . . . (I.-et-V.) est amené à la Clinique le 8 novembre 1937, pour un phlegmon diffus du plancher de la bouche (angine de Ludwig) dans un état extrêmement grave, et opéré immédiatement (à 8 h. 30). Pas de pus, seulement quelques gouttes de sérosité louche s'écoulent à l'incision.

Le malade est diabétique depuis 7 ans ; aussitôt après l'intervention, 20 unités d'insuline sont injectées, et un mélange de sérum physiologique et de sérum glucosé à parties égales est administré en goutte à goutte rectal.

Les urines prélevées à ce moment (10 heures) sont examinées.

Analyse du 8 novembre :

Densité : 1,030 à + 15°.

Réaction : Acide.

Acidité de titration . . . 1 gr. 642 par litre, exprimée en H Cl.

Albumine Présence (environ 0 gr 20 par litre).

Glucose Présence (voir ci-dessous).

<i>Indican</i>	Quantité faible.
<i>Pigments scatoliques</i> ..	Quantité très faible.
<i>Indoxylurie</i>	0 gr. 002 (Techn. et App. de Heitz-Boyer et Gri- gaut).
<i>Urobiline</i>	Traces normales.
<i>Pigments biliaires</i>	Néant.
<i>Acides biliaires</i>	Néant.

Par litre :

<i>Urée</i>	10 gr. 02.
<i>Phosphates</i>	2 gr. 34.
<i>Ammoniaque</i>	0 gr. 528.
<i>Glucose</i>	47 gr. 10.
<i>Acétone</i>	0 gr. 460.
<i>Acide B-Oxybutyrique</i> .	2 gr. 424.

Rapport $P^2 O^6$ /urée = 0,233.

Coëfficient d'Imperfection Uréogénique (Mail-
lard) ou d'acidose (Lazenberg) = 9,35 %.

L'analyse met en évidence la glycosurie, une
élimination importante de corps cétoniques, une
albuminurie légère ; il s'agit donc d'un diabète à
ce moment avec acidose. Le rapport $P^2 O^6$ /urée
est élevé (0, 233 au lieu de 0,10).

On continue le traitement institué : sérum intra
rectal et 10 unités d'insuline toutes les 2 heures
(120 unités par 24 heures). Les urines émises le
lendemain matin (9 novembre) donnent à l'ana-
lyse :

Densité : 1,029 à + 15°.

Réaction : Très acide.

Acidité de titration.... 2 gr. 555 par litre, expri-
mée en H Cl.

Albumine Présence (environ 0 gr. 40
par litre).

Glucose Présence (voir ci-dessous).

Par litre :

Urée 27 gr. 75

Phosphates 2 gr. 60.

Ammoniaque 1 gr. 707.

Glucose 12 gr. 50.

Acétone 0 gr. 053.

Acide B-Oxybutyrique. 0 gr. 103.

Rapport : $P^2 O^5 / \text{urée} = 0,094$.

Coefficient d'Imperfection Uréogénique (Mail-
lard) = 10,77 %.

Les signes d'acidose ont presque complètement
disparu, la glycosurie a diminué. Le rapport
 $P^2 O^5 / \text{urée}$ s'est abaissé à 0,09 (au lieu de 0,233).

A partir du 9 à midi, le malade ne reçoit
plus que 10 unités d'insuline toutes les 3 heures
(80 unités par 24 heures). Par suite d'écoulement,
le malade a reçu moins de sérum intra rectal, mais
il a pu prendre des liquides par la bouche.

L'état général s'est amélioré parallèlement, le
malade maintenant peut parler, mais quelques
râles muqueux prédominant à droite révèlent la
congestion pulmonaire dans la soirée du 9. Dans
l'après-midi du 10 le phlegmon s'aggrave, l'œdème
s'étend vers le thorax et vers la tête ; une deuxième
intervention est pratiquée vers 18 heures. Le ma-
lade tombe bientôt dans un coma calme — le
chirurgien qui l'a vu vers 23 h. 30 a noté quelques
rares secousses — et la mort suit à 0 h. 30
le 11.

Les urines du 10 donnent à l'analyse :

Volume : 1,125 cm³.

Densité : 1,028 à + 15°.

<i>Albumine</i>	Présence (voir ci-dessous).
<i>Glucose</i>	Quantité assez impor-
<i>Indican</i>	Présence (0 gr. 40 env.) tante.
<i>Pigments scatoliques</i> ..	Quantité un peu supé- rieure à la Normale.
<i>Indoxylurie</i>	0 gr. 040 (Tecn. et App. de Heitz-Boyer et Gri- gaut).
<i>Urobiline</i>	Néant.
<i>Pigments biliaires</i>	Néant.
<i>Acides biliaires</i>	Traces normales.
	<i>Par litre :</i> <i>Par 24 h. :</i>
<i>Urée</i>	41 gr. 66 46 gr. 867
<i>Phosphates</i>	1 gr. 65 1 gr. 856
<i>Glucose</i>	23 gr. 50 26 gr. 437
<i>Acétone</i>	0 gr. 051 0 gr. 057
<i>Acide B-Oxybutyrique</i> .	0 gr. 170 0 gr. 191

Rapport P² O⁶/urée = 0,0396.

La glycosurie s'est sensiblement accentuée, les corps cétoniques n'ont guère varié ; le rapport P² O⁶/urée est tombé à un chiffre anormalement faible : P² O⁶/urée : 0,039.

Cette observation concerne un malade qui depuis 7 ans présente un diabète gras, qui brusquement, à l'occasion d'un accident infectieux, voit son diabète relativement bénin se transformer en un diabète acidotique grave, ainsi qu'en témoi-

gnent les chiffres d'acétone et d'acide b. oxybutyrique urinaires. Le malade qui n'a pas été traité auparavant par l'insuline, élimine par les urines au moment de son entrée à la clinique une quantité de phosphates évalués en anhydride phosphorique $P^2 O^5$ de 2 g. 34 ‰ (2 gr. à 2 g. 5 normalement). Le rapport $P^2 O^5$ /urée s'élève à 0,233 (au lieu de 0,10).

Un traitement par l'insuline est institué. Le lendemain la quantité du phosphore urinaire a légèrement augmenté : 2 g. 60, mais le rapport $P^2 O^5$ /urée s'est abaissé de 0,233 à 0,094, chiffre encore normal. Le troisième jour la teneur en phosphates des urines n'est plus que de 1 g. 65, et le rapport $P^2 O^5$ /urée est tombé à 0,039, chiffre extrêmement bas.

Nous avons vu plus haut que l'insuline fait baisser la phosphatémie. Notre observation nous permet d'ajouter qu'elle diminue également l'excrétion urinaire du phosphore, et la valeur du rapport $P^2 O^5$ /urée. Cela s'explique, car si l'on en croit Brain, Kay et Marschall (80), le taux du phosphore urinaire dépend de la teneur du sang en phosphore minéral. A une phosphatémie basse correspondrait une phosphaturie basse et inversement.

La mesure de la phosphatémie est d'une pratique relativement délicate et en tous cas au-dessus des moyens du laboratoire des praticiens. Il semble, dans le cas qui nous occupe, inutile d'y recourir.

« Il est de mode aujourd'hui de multiplier les
« examens du sang et de négliger l'étude des
« urines. Or ceux qui comme nous (Rathery) (81),
« n'ont cessé depuis de nombreuses années de pra-
« tiquer à la fois les deux examens chez leurs ma-

« lades, sont arrivés à cette conclusion que l'état du
« sang est loin de représenter l'état des tissus. Or,
« c'est ce dernier qui importe avant tout, le sang
« n'étant qu'un lieu de passage qui ne nous donne
« pas une image fidèle des mutations intimes qui
« se font dans l'organisme. Ceci est vrai, non seu-
« lement pour le sucre, mais également pour le
« chlore et bien d'autres éléments ». C'est égale-
ment vrai pour les phosphates, et comme nous le
verrons, le dosage du phosphate urinaire est un
test précieux, pour juger de l'opportunité de la
thérapeutique phosphatée, chez le diabétique.

Observation n° 3 (Prof. Le Gac).

M. V. (Né le 16 avril 1877. Retraité : ancien chau-
dronnier aux Chemins de Fer).

Le diabète a été reconnu en 1928 parce qu'une
plaie au pied ne guérissait pas : outre la glyco-
surie, il y a de l'albumine dans les urines.

Je vois le malade pour la première fois le 8
mars 1934 : réapparition des plaies aux orteils.

Tension artérielle..... 18 cm. 1/2

Méthode auscultatoire, tension à l'hu-

mérale 9 cm. 1/2

L'analyse du sang prélevé chez le sujet à jeun
donne les chiffres suivants :

Glycémie..... 4 gr. 23 (Méthode de Baudouin et
Lewin).

Azotémie..... 0 gr. 77 (Procédé gazométrique
au Br O Na).

tandis que les urines, émises aussitôt après la prise
de sang présentent les caractéristiques ci-dessous :

Densité : 1,020 à + 15°.

Réaction : Acide.

	Par litre :
<i>Albumine</i>	1 gr. 70
<i>Glucose</i>	32 gr.
<i>Urée</i>	9 gr. 16
<i>Acétone</i>	0 gr. 015
<i>Acide b-Oxybutyrique</i>	0 gr. 554

Le traitement consiste dans le maintien du régime hypoazoté et hypoglucidique antérieur, auquel on adjoint 70 unités d'insuline par jour (10 + 30 + 30 unités).

Au bout de 8 jours, il ne reste plus dans les urines des 24 heures (2 litres) que :

6 gr. 20 de glucose,
0 gr. 122 d'acétone,
0 gr. 206 d'acide b-Oxybutyrique.

Le malade est examiné assez souvent et, selon les chiffres du glucose et de l'acétone, on augmente ou diminue l'insuline. L'état général est bon. Les plaies des pieds tendent vers l'amélioration. On arrive bientôt à supprimer les piqûres.

Vers le 9 juillet, aggravation de l'état local et de l'état général. On doit reprendre l'insuline (15 unités par 24 heures en 2 fois) : malgré cela le glucose passe de 27 gr. 39 par 24 heures le 9 juillet, à 46 grammes le 26 juillet, tandis que aux mêmes dates on trouve :

	9 juillet	26 juillet
<i>Acétone</i>	0 gr. 052	0 gr. 048
<i>Acide b-Oxybutyrique</i>	0 gr. 093	0 gr. 412

L'augmentation de l'acide b-Oxybutyrique indique une évolution vers l'acidose.

On force la dose d'insuline : 30 unités par 24

heures, et cependant le 4 août, la glycosurie est de 55 grammes par 24 heures mais la céto-acétonurie a baissé.

Une analyse des urines effectuée à ce moment met en évidence une faible élimination des phosphates : 1 gr. 20 par 24 heures (en correspondance d'ailleurs avec l'urée : 13 gr. 30 par jour) et on fait prendre au malade (qui continue un régime bien défini — toujours le même — et 30 unités d'insuline) 3 grammes de phosphate de sodium officinal par jour.

10 jours après, la glycosurie est tombée à 2 gr. 70 par 24 heures, et les chiffres de la céto-acétonurie sont normaux. On diminue l'insuline progressivement, en continuant le phosphate de soude et on maintient ainsi une très faible glycosurie.

Dans la suite, si on supprime le $\text{PO}^4 \text{Na}^3 \text{H}$, on constate une augmentation immédiate de la glycosurie, qui s'atténue quand on fait reprendre de ce sel.

De temps à autre, on doit cependant faire une petite cure d'insuline.

Le 22 novembre 1935, nous faisons un examen complet du sang et des urines du malade et nous trouvons :

1° *Sang* (prélevé à 8 heures, sujet à jeun) :

Glycémie..... 1 gr. 10 (Méthode de Baudoin et Lewin).

Azotémie..... 0 gr. 69 (Méthode gazométrique au Br O Na).

Indoxylémie... Normale (Réaction de Jolles négatives).

2° *Urines des 24 heures* :

Volume : 1.500 cm³.

Densité : 1,006 à + 15°.

Réaction : Acide.

<i>Albumine</i>	Présence (voir ci-dessous).
<i>Glucose</i>	Présence (voir ci-dessous).
<i>Indican</i>	Quantité un peu inférieure à la normale.
<i>Pigments scatoliques</i> ..	Quantité très inférieure à la normale.
<i>Uroboline</i>	Néant.
<i>Pigments biliaires</i>	Néant.
<i>Acides biliaires</i>	Néant.

	Par litre :	Par 24 h. :
<i>Albumine</i>	1 gr.	1 gr. 50
<i>Glucose</i>	3 gr. 20	4 gr. 80
<i>Urée</i>	5 gr.	7 gr. 50
<i>Phosphates</i>	0 gr. 45	0 gr. 67
<i>Acétone</i>	0 gr. 019	0 gr. 028
<i>Acide B-Oxybutyrique</i> .	0 gr. 109	0 gr. 163

$$P^2 O^5/urée = 0,9$$

En avril et en août, les analyses sont encore plus intéressantes :

28 avril :

1° *Sang* (prélevé ce jour à 10 heures, après le premier déjeuner) :

<i>Azotémie</i>	0 gr. 41 (Méthode gazométrique au Br O Na).
<i>Glycémie</i>	1 gr. 13 (Méthode de Baudoin et Lewin).

2° *Urines des 24 heures :*

Volume : 1.500 cm³.

Densité : 1,011 à + 15°.

Réaction : Acide.

<i>Albumine</i>	Néant.
<i>Glucose</i>	Néant.
<i>Indican</i>	Néant.
<i>Pigments scatoliques</i> ..	Quantité normale.
<i>Uroboline</i>	Quantité importante.
<i>Acides biliaires</i>	Néant.
<i>Pigments biliaires</i>	Présence (voir ci-dessous).

	<i>Par litre :</i>	<i>Par 24 h. :</i>
<i>Albumine</i>	0 gr. 033	0 gr. 049
<i>Urée</i>	0 gr. 021	0 gr. 031
<i>Phosphates</i>	0 gr. 44	0 gr. 66
<i>Acétone</i>	6 gr. 39	9 gr. 58
<i>Acide b-Oxybutyrique</i>	2 gr.	3 gr.
P ² O ⁵ /urée = 0,069		

3° *Tension artérielle :*

Mx..... 17 cm.

Mn..... 9 cm. (Méthode auscultatoire, tension
à l'humérale).

11 août :

Urines de 24 heures :

Volume : 2.000 cm³.

Densité : 1,007 à + 15°.

Réaction : Très légèrement acide.

<i>Albumine</i>	Présence.
<i>Glucose</i>	Néant.
<i>Indican</i>	Quantité assez impor- tante.

<i>Pigments scatoliques</i> ..	Quantité assez importante.
<i>Indoxylurie</i>	0 gr. 035 (Techn. et App. de Heitz. Boyer et Gri-gaut).
<i>Uroboline</i>	Néant.
<i>Pigments biliaires</i>	Néant.
<i>Acides biliaires</i>	Néant.

	<i>Par litre :</i>	<i>Par 24 h. :</i>
<i>Albumine</i>	0 gr. 60	1 gr. 20
<i>Urée</i>	5 gr. 20	10 gr. 40
<i>Phosphates</i>	0 gr. 43	0 gr. 86
<i>Acétone</i>	0 gr. 015	0 gr. 030
<i>Acide b-Oxybutyrique</i>	0 gr. 045	0 gr. 090

$$P^a O^s / \text{urée} = 0,082$$

Les plaies aux pieds sont pratiquement guéries. Malheureusement le malade baisse énormément au point de vue cérébral, et, astreint à un repos presque complet, il commence le 17 septembre 1936 une congestion pulmonaire sénile dont il meurt le 26. Pendant la durée de l'affection terminale, à chaque fois que les urines ont été examinées, on n'y a trouvé ni sucre, ni acétone.

Depuis novembre 1934, le phosphate de sodium (3 gr. par jour) a été continué, en particulier, en forçant la consommation des sucre ou féculents, et cela sans insuline, pendant la congestion pulmonaire finale, sans qu'apparaissent de signes urinaires de diabète, ou de céto-acidose.

La série de glycémies, aux environs de 1 gr. 10-1 gr. 20, l'absence de glucose et les chiffres normaux de dérivés cétoniques dans les urines surtout pendant les derniers jours de la vie semblent autoriser à parler, chez ce diabétique, d'une guérison.

Observation n° 4 (Prof. Le Gac). 15 Nov. 1937.

M. L..., 44 ans, ressentant des douleurs dans la région de l'épaule droite consulte son médecin habituel il y a une quinzaine de jours (début de novembre). On lui fait suivre un traitement hautement salicylé, qui n'amène aucune amélioration.

Devant l'échec de la thérapeutique, la persistance de douleurs très vives et l'aggravation de l'état général, un chirurgien est appelé qui constate un gros abcès de la région thoracique supérieure droite, dont il voit l'origine dans une ostéomyélite probable.

Frappé par la limpidité des urines chez un fébricitant à température élevée, et par l'allure grave du patient, il pressent un diabète, que l'analyse des urines confirme. On intervient. Petite incision, drainage, et cure insuliniennne. (80 unités par 24 h., en 3 ou 4 fois). Les phénomènes d'acidose disparaissent peu à peu mais la glycosurie persiste, elle se tient aux environs de 100 gr. par jour ; elle est constante et sa recherche systématique avant toute injection d'insuline est positive.

On présente le malade au Professeur Le Gac, qui trouve un sujet très affaibli, dont la température est depuis plusieurs jours à 39-40.

Du sang et des urines sont prélevés pour examen :

Analyses du 16 novembre 1937 :

1° *Sang* (prélevé à 19 h. 45, le 15 novembre) :

Azotémie..... 0 gr. 454 (Méthode gazométrique
au Br O Na).

Glycémie 2 gr. 20 (Méth. molybdo-manganométrique. Techn. Le Berre (93).

2° *Urines* émises dans le courant de la journée du 15 novembre :

Densité : 1,010 à + 15°.

Réaction : Alcaline.

Albumine Traces (0 gr. 05 par litre environ).

Glucose 0 gr. 005 (Techn. et App. de Heitz-Boyer et Grigaut).

Indigan Quantité faible.

Pigments scatoliques Quantité faible.

Indoxilurie Présence (voir ci-dessous).

Urobiline Traces normales.

Pigments biliaires Néant.

Acides biliaires Néant.

Par litre :

Urée 6 gr. 13

Phosphates 0 gr. 12

Glucose 12 gr. 02

Acétone 0 gr. 038

Acide b-Oxybutyrique 0 gr. 075

$P^a O^5/urée = 0,0195$

Le chiffre des phosphates est très bas, au point de vue absolu, il l'est également par rapport à l'urée, $P^a O^5/urée$ est seulement de 0,0195 (au lieu de 0,10).

Le traitement à l'insuline est continué avec les précautions d'usage, aux mêmes doses qu'auparavant : 10 unités toutes les 3 heures, pendant le

jour, 10 unités toutes les 4 heures pendant la nuit, soit 80 unités par 24 heures, on y ajoute du phosphate de sodium à prendre par voie buccale.

Phosphate de sodium officinal.. 33 gr.
Eau distillée..... 500 cm³

une cuillerée à soupe avant chaque injection d'insuline. Le 18, le malade est à peu près dans le même état, toutefois sa température n'a pas dépassé 39° ; la glycosurie commence à baisser, elle est maintenant inconstante et le 18, par exemple, entre 10 et 18 heures a aucun moment la recherche de la glycosurie n'a été positive, mais quelques jours plus tard un abcès se collecte au niveau du coude droit, et des signes d'inflammation pleuro pulmonaires des deux bases se manifestent.

Analyse du 29 novembre 1937 :

Urines des 24 heures :

Volume : 3.500 cm³.

Densité : 1.015 à + 15°.

Réaction : Acide.

Albumine Traces.

Glucose Présence.

Par litre :

Par 24 h. :

Urée 13 gr. 30 46 gr. 55

Phosphates 0 gr. 98 3 gr. 43

Glucose..... 2 gr. 95 10 gr. 325

Acétone 0 gr. 062 0 gr. 217

Acide b-Oxybutyrique 0 gr. 115 0 gr. 402

P² O²/urée = 0,073

Malgré l'aggravation des signes d'infection, l'analyse des urines permet de constater que la glycosurie a sensiblement diminué ; elle est passée de 12 gr. par litre à 2 gr. 95. Le régime est cependant resté le même, et la dose quotidienne d'insuline n'a pas varié ; le rapport $P^2 O^6$ /urée s'est relevé à 0,73. Peu à peu l'état général et local va s'améliorer, l'appétit revient, la température descend progressivement à la normale. Une fistule persiste toutefois au niveau de l'articulation sternoclaviculaire droite, et la clavicule droite est subluxée en avant.

Le 6 janvier voici ce que l'on constate à l'analyse des urines :

	<i>Par litre :</i>
<i>Urée</i>	14. 70
<i>Glucose</i>	Néant.
<i>Phosphates</i>	1, 55
<i>Acétone</i>	0,029
<i>Acide b-Oxybutyrique</i>	0,129
$P^2 O^6$ /urée = 0,10	

Le 8 janvier.

Urines des 24 heures :

Volume : 3.000 cm³.

Densité : 1.013 à + 15°.

Réaction : Alcaline (fermentation ?)

<i>Albumine</i>	Présence (0 gr. 05 par lit.)	
<i>Glucose</i>	Néant.	
	<i>Par litre :</i>	<i>Par 24 h. :</i>
<i>Urée</i>	11 gr. 10	33 gr. 30
<i>Phosphates</i>	1 gr. 10	3 gr. 30
<i>Acétone</i>	0 gr. 044	0 gr. 132
<i>Acide b-Oxybutyrique</i>	0 gr. 082	0 gr. 246
$P^2 O^6$ /urée = 0,099		

La glycosurie a donc cessé, et le rapport $P^o O^o/urée$ est redevenu normal.

Le traitement est continué, mais la dose d'insuline est ramenée à 30 unités par 24 heures à raison d'une injection de 10 unités, matin, midi et soir avant le repas ; toujours précédée d'une cuillerée à soupe de la potion au phosphate de sodium.

3 février.

Urines des 24 heures :

Volume : 3.000 cm³.

Densité : 1,014 à + 15°.

Réaction : Acide.

Albumine Traces (?)

Glucose Néant.

Par litre :

Par 24 h. :

Urée 9 gr. 02

27 gr. 06

Phosphates 1 gr. 02

3 gr. 06

Glucose Néant.

Acétone 0 gr. 029

0 gr. 087

0 gr. 372

1 gr. 116

$P^o O^o/urée = 0,11$

Malgré la réduction de l'insuline, le malade reste aglycosurique, il reprend progressivement du poids (il avait perdu 25 kgs depuis le début de son ostéo arthrite aigüe, il a repris 7 kgs 500 à ce jour).

On diminue encore la dose quotidienne d'insuline, qui est réduite d'abord à 20 unités, données en 2 injections. Le sucre ne reparait pas dans les urines. On ramène à 10 unités par 24 heures, injectées en une fois, avant le repas de midi. La glycosurie reparait, mais légère et intermittente. Malgré

cela l'état général continue à s'améliorer, et actuellement (mars 1938) le malade a repris une vie active normale.

Observation n° 5 (Prof. Le Gac).

Cette observation concerne un jeune garçon de 13 ans qui était traité par le Prof. Le Gac depuis un an, pour diabète avec acidose, et qui, en villégiature au bord de la mer lui est ramené le 18 juillet 1936, avec le diagnostic d'appendicite. En réalité, il s'agit de pré-coma diabétique, qui est, le 18 juillet vers 16 heures, un coma presque complet, confirmé d'ailleurs par les examens de laboratoire.

Le jeune malade reçoit 20 unités d'endopancrine toutes les 3 heures, et son état paraît s'améliorer.

Les urines émises le 19 juillet à 7 heures présentent la composition suivante :

Densité : 1,019 + 15°.

Réaction : Acide.

Acidité de titration : 0 gr. 730 par litre exprimée en HCl.

<i>Albumine</i>	Présence.
<i>Glucose</i>	Traces.
<i>Indigan</i>	Quantité normale forte.
<i>Pigments scatoliques</i> ..	Un peu inférieure à la normale.
<i>Indoxilurie</i>	0 gr. 060
<i>Urée</i>	29 gr. par litre
<i>Phosphates</i>	0 gr. 60 —
<i>Acétone</i>	0 gr. 436 —
<i>Acide b-Oxybutyrique</i>	0 gr. 879 —

Rapport P² O⁵/urée = 0,60/29 0,02

Frappé par le taux infime des phosphates urinaires, par rapport à l'urée, on fait prendre 3 gr. de phosphate de sodium par 24 heures, mais on abaisse l'insuline à 10 unités toutes les 3 heures.

L'amélioration se continue et, les 20 et 21 juillet, les analyses d'urine donnent les chiffres suivants :

	20 juillet :	21 juillet :
Densité	1,017 + 15°	1,025 à +15°
Réaction	Alcaline	Acide.
Acidité de titration ex-	Par litre :	
primée en HCl.....	0 gr. 365	0 gr. 657
Albumine	Présence.	
	(beaucoup moins qu'hier)	0 gr. 09
	Par litre :	
Glucose	Néant.	45 gr.
	Par litre :	
Urée	33 gr. 30	18 gr. 80
Phosphates	0 gr. 75	0 gr. 30
Acétone	0 gr. 145	0 gr. 015
Acide b-Oxybutyrique	0 gr. 206	0 gr. 076
Rapport P ² O ⁵ /urée = 0,022	P ² O ⁵ /urée = 0,016	

Ainsi sous l'influence du traitement combiné par l'insuline et le phosphate de sodium, l'acidose à peu à peu disparu.

à noter que le rapport P² O⁵/urée s'est peu modifié (il s'est même abaissé), malgré le traitement au phosphate de sodium.

A partir du 22 juillet, le patient, revenu à son état ordinaire reprend son régime habituel.

Observation n° 6 (Prof. Le Gac)

Le 14 novembre 1936, le Professeur Le Gac est

appelé par un confrère auprès d'un jeune homme de 22 ans, diabétique ancien (diabète reconnu en 1928), dont l'état inspire de vives inquiétudes.

A 18 h. 30, on trouve un malade très abattu, somnolent, inerte dont le calme n'est interrompu depuis 4 à 5 heures que par des nausées parfois suivies de vomissements. Péniblement, le sujet peut expliquer qu'il éprouve de vives douleurs abdominales, mais il demande qu'on le laisse tranquille. Les globes oculaires présentent un certain degré d'hypotonie, la tension artérielle est à 11 1/2 et 7 (Méthode auscultatoire, pression à l'humérale). Rien à signaler au cœur, aux poumons, au foie, à la rate.

Une analyse d'urine faite une dizaine de jours auparavant a révélé 10 grammes de glucose par litre et l'absence de corps acétoniques. Le patient suit très régulièrement un traitement insulinién (15 + 30 + 30 unités d'Endopancrine par 24 heures). L'interrogatoire de l'entourage apprend que le malade s'est couché **tard la veille, ayant** assisté à une séance de cinéma, au cours de laquelle fut projeté un film assez émouvant. Il s'est levé fatigué, est allé à son bureau, n'ayant pratiquement pas mangé, et il a dû revenir chez lui vers 10 heures. Il s'est couché, et peu à peu est arrivé au point où on le trouve.

Les 15 unités d'insuline du matin, et les 30 unités de midi ont été injectées, mais les vomissements ont rejeté la totalité des aliments que le sujet a pris, d'ailleurs avec dégoût.

On sait que dans le coma diabétique la glycosurie est moins élevée en général chez un sujet, qu'en dehors du coma. On comprend donc que l'on ne trouve pas de glucose dans les urines, la glyco-

surie quotidienne étant faible (10 grammes par litre, voir ci-dessus). Ce qui s'explique moins, c'est l'absence urinaire des corps acétoniques.

Malgré tout le diagnostic de pré-coma diabétique est posé, et le traitement suivant établi.

30 unités d'Insuline à 19 heures, puis 10 unités toutes les 2 heures. Aussitôt après la piquûre le malade ingère le double de grammes de sucre (saccharose) du chiffre d'unités d'Endopancrine injecté, soit 60 grammes de sucre à 19 heures et 20 grammes ensuite toutes les 2 heures.

Le patient boira avant 7 heures le lendemain 600 grammes d'eau, au moins, et il prendra toutes les heures pendant 3 heures puis ensuite toutes les 3 heures, une cuillerées à soupe de la potion :

Phosphate de sodium officinal.....	33 gr.
Eau	500 cm ³

(soit 1 gramme de phosphate disodique par cuillerée à soupe).

A minuit : les vomissements ont cessé, et peu à peu le malade a repris ses sens.

Le lendemain (15 novembre), à 9 heures, tout danger immédiat semble écarté. Les urines renferment du sucre, mais la réaction de Legal-Imbert est toujours négative.

On diminue l'Endopancrine : 10 unités toutes les 4 heures (sauf 30 unités avant les repas), et dès midi, on reprend l'alimentation ordinaire.

Le lendemain, on revient aux doses habituelles d'Insuline et après 2 jours de repos, le malade reprend son travail quotidien.

Le lendemain, on revient aux doses habituelles d'Insuline, et après 2 jours de repos, le malade reprend son travail quotidien.

Voici l'essentiel des analyses faites pour ce malade :

	14 Nov. à 19 heures	15 Nov. à 11 heures,	Urines des 24 h. du 15 à 12 h. au 16 à 12 h.
Volume.....			625 cm ³
Densité à + 15°.....	1.030	1.029	1.031
Réaction.....	Très acide	Très acide	Légt alcaline
Acidité de titration (en HCl) par litre.	4g. 277.	2g. 947	2g. 007
Glucose.....	Néant	11g	2g. 05
Urée.....	15g. 83	23g. 61	18g. 88
Phosphates.....	1g. 75	non dosés	7g. 55
Acétone.....	0g. 193	0g. 058	0g. 057
Acide b-oxybuty- rique.....	1g. 841	0g. 124	0g. 215
Ammoniaque.....	1g. 056	1g. 521	1g. 812
25 Rapport P O			
urée.....	0,11		0,4
Coefficient d'Acidose (Lazenberg) c'est- à-dire : rapport N- F. rmol. N-Hypo- bromite.....	11,75 0/0	11,45 0/0	16,90 0/0

Dans ce tableau, nous avons donné pour les 24 heures du 15 au 16 novembre, les chiffres au litre. Or le malade n'a uriné que 625 cm³, en réalité, nous avons donc pour les 24 heures :

Glucose.....	5 gr. 031
Phosphates.....	4 gr. 718
Urée.....	11 gr. 800
Acétone.....	0 gr. 035

Acide b.Oxybutyrique 0 gr. 134
 $P^2 O^5$ /urée : 0,40

Cette observation concerne un cas de coma diabétique au cours duquel, les réactions de Gerhard et de Legal et Imbert sont restées négatives, dans les urines. Il semble que dans certains cas, l'organisme ne puisse pousser l'oxydation des acides gras au-delà du stade acide b-oxybutyrique, il ne se forme plus ou peu d'acide diacétique et d'acétone, termes ultimes de la dégradation des acides gras. Or ce sont ces deux substances et particulièrement l'acide diacétique, qui donnent dans les urines la réaction de Gerhard et la réaction de Legal et Imbert. L'acide b-oxybutyrique est sans effet sur ces réactifs.

Nous ne voulons pas étudier ici ce fait en détail, nous faisons toutefois remarquer en passant la nécessité de rechercher et de doser, s'il y a lieu, l'acide b-oxybutyrique, lorsque l'on soupçonne un coma acidotique.

Nous ne publions cette observation que pour faire ressortir, l'innocuité de la thérapeutique phosphatée, même lorsqu'elle est appliquée sans contrôle préalable de la phosphaturie.

Avant tout traitement, au début du coma, ainsi que l'analyse ultérieure des urines a permis de le constater, le rapport $P^2 O^5$ /urée était de 0,11 c'est-à-dire très légèrement supérieur au chiffre normal. Le phosphate de soude a été prescrit et sous l'influence de l'absorption du médicament, la quantité d'anhydride phosphorique urinaire éliminée en 24 heures est montée à 4 gr. 718 et le rapport $P^2 O^5$ /urée à 0,40, chiffres tout à fait élevés. Il n'en est cependant résulté aucun dommage pour

le patient. Nous pensons même que le phosphate de sodium a dans ce cas jouer un rôle favorable sur l'irritabilité de la muqueuse gastrique (cessation des vomissements dès les premières prises) et sur l'élimination des ions H de l'intoxication acidotique.

CHAPITRE 4

Le traitement du diabète sucré

Le diabète pancréatique est la manifestation d'un trouble du métabolisme des glucides, parfois compliqué secondairement d'un dérèglement des métabolismes des lipides et des protides.

Son traitement consistera à rétablir l'équilibre entre les quatre termes (actuellement connus) de l'utilisation tissulaire des hydrates de Carbone, à savoir : l'oxygène, le glucose, l'insuline, les phosphates.

1° *L'Oxygène* : A part quelques cas rares qui se rencontrent surtout au cours des pneumopathies aiguës, telles que congestions pulmonaires, pneumonies (la glycosurie s'observe assez souvent au cours de la pneumonie), broncho pneumonies, etc... la quantité d'oxygène fournie par la respiration, suffit au métabolisme normal du glucose.

2° *Le Glucose* : Pour corriger le diabète et rétablir l'équilibre rompu il est nécessaire d'apprécier la tolérance du malade vis-à-vis des hydrates de carbone ; il faut pour cela déterminer la quantité

de glucides ingérée par le sujet, et voir comment ces glucides sont utilisés.

Le bilan hydrocarboné peut être établi soit d'une manière progressive, soit d'une manière dégressive. Si l'on suit cette dernière méthode, on établira une ration glucidique relativement élevée par exemple 120 grammes d'Hydrate de Carbone par 24 heures. Puis au bout de quelques jours de régime on verra ce que deviennent la glycémie et la glycosurie.

Si celles-ci (et surtout la glycosurie) ne se sont abaissées que d'une façon insuffisante, on réduira la ration hydrocarbonée jusqu'à atteindre en cas de nécessité la ration limite. Celle-ci peut-être évaluée à 1 gr, 1 gr. 50 d'Hydrates de Carbone par kilog de poids corporel.

Si après nouvel examen de la glycosurie et de la glycémie, malgré la réduction des hydrates de carbone, le diabète n'est pas suffisamment amélioré on devra prescrire le traitement par l'insuline.

Si l'on suit la méthode progressive, le malade sera mis à la diète hydrique et l'on étudiera les modifications de la glycémie et de la glycosurie, ou bien le malade sera soumis au régime des légumes verts. Si le taux du sucre sanguin et du sucre urinaire diminue ou disparaît, on augmentera la ration progressivement jusqu'à atteindre ou dépasser la ration limite.

Si au contraire la glycosurie persiste malgré un régime comportant des hydrates de carbone, à un taux inférieur à la ration limite, l'insuline devra être prescrite.

Pour établir le régime il est nécessaire de connaître la richesse en hydrates de carbone, en

albumines et en graisses des aliments usuels, on consultera pour cela des tables spéciales.

Pour apprécier les réactions du diabétique au régime, deux examens principaux seront utilisés : la glycémie et glycosurie. L'élévation de la glycémie et la glycosurie sont considérées classiquement comme les signes caractéristiques du diabète. Le mesure de la glycémie a été regardée pendant longtemps comme un test fidèle, des troubles du métabolisme glucidique (1). Il semble bien que l'importance de cette mesure ait été exagérée.

Normalement le taux du sucre sanguin varie de 0,90 à 1,10. Au cours du diabète, l'hyperglycémie est parfois considérable, elle peut atteindre dans certains cas 13 gr. (Rathery) et même 17 gr. (Argy) et 18,50 (Dillon). Le plus souvent elle est plus modérée de l'ordre de 3, 4, 5 gr.

La glycémie minima à partir de la quelle commence le diabète est pour les uns de 2 gr. pour les autres de 1 gr. 80. En réalité ce chiffre est difficile à préciser et on voit le sucre passer dans les urines avec des glycémies inférieures à ces chiffres. D'ailleurs, même chez l'homme normal, la glycémie subit des variations, dans le cours de la journée ; elle oscille sous l'influence des rapports alimentaires, du sommeil, de l'exercice et aussi

(1) D'après le P^r Rathery, R. Dandurand et P. M. Traverse, l'indice chromique résiduel plasmatique (I. C. R.), constituerait un test de grand intérêt, d'une sensibilité plus grande que la glycémie. Il semble être le reflet fidèle de l'assimilation des glucides. D'autre part, le parallélisme entre la réserve alcaline et l'I. C. R. porte à penser qu'il rend compte de corps qui, à côté de l'acide boxybutyrique jouent un rôle dans les troubles de l'équilibre acido-basique (Société de biologie : séance du 18 décembre 1937).

spontanément (47). Ces variations de la glycémie sont plus marquées (81) chez les diabétiques que chez les individus sains, et à certains moments de la journée, la glycémie des diabétiques peut atteindre des chiffres normaux parfois même descendre à l'hypoglycémie, cependant que la glycosurie persiste ; il n'y a donc pas de parallélisme entre la glycémie et la glycosurie.

En général la glycémie est maxima le matin à 8 heures et minima à 15 ou 16 heures, chez le diabétique à jeun, elle s'abaisse durant le jour, et remonte durant la nuit. A la suite des repas on n'observe pas, ainsi qu'on pourrait à priori le penser, une montée régulière de la glycémie — souvent même c'est une hypoglycémie qui se manifeste ; à ce point de vue, le repas du midi se distingue particulièrement. Il ne provoque en général qu'une hyperglycémie faible ou même l'hypoglycémie.

La glycémie ne constitue donc pas quelque chose de fixe, quelque chose à quoi l'on puisse se reporter de façon stricte, « elle ne constitue pas un test exact du trouble du métabolisme glucidique du diabétique ».

On ne peut pas non plus se baser sur la valeur de la glycémie pour porter un pronostic, car s'il est vrai que les très fortes hyperglycémies se rencontrent surtout dans les formes graves du diabète, le fait n'est pas constant et d'autre part dans des cas sérieux, l'hyperglycémie peut ne pas dépasser les chiffres moyens de 2 gr. et 3 gr.

Le taux du sucre sanguin ne fournit aucune indication sur la quantité d'insuline à injecter au malade, on voit en effet de très fortes hyperglycémies se réduire facilement sous l'influence du

traitement insulinique, diabète infantile en particulier, tandis que des hyperglycémies relativement peu élevées restent réfractaires à la thérapeutique.

Par ailleurs les renseignements fournis par la glycémie ne sont pas toujours en accord avec la clinique ; on peut en effet rencontrer des malades qui cliniquement sont améliorés : relèvement du poids, disparition de l'asthénie et du prurit, sensation de bien être général, diminution de la glycosurie, etc... et dont la glycémie reste très élevée. Si on s'acharne à faire baisser cette hyperglycémie, le malade se trouve moins bien, il présente bientôt des signes d'intolérance, de la fatigue, la perte de forces sous l'effet des doses trop élevées d'insuline et du régime trop sévère. Des signes d'acidose peuvent même apparaître, si on cherche par le régime seul, à réduire l'hyperglycémie. Le métabolisme normal des lipides exige en effet la présence dans le sang d'un taux déterminé de glucose. Ce taux inférieur chez le sujet sain à 1 gr. ‰ est plus élevé chez le diabétique. Il en résulte que pour métaboliser convenablement les graisses, le diabétique a besoin d'une glycémie d'autant plus élevée que le trouble métabolique est plus grave. Ce taux glycémique à partir duquel les lipides sont métabolisés et l'acidose cesse, et au dessous duquel elle apparaît, constitue la « glycémie critique ».

Cette notion de glycémie critique est discutée, mais c'est un fait bien démontré, que pour bien se porter certains diabétiques ont besoin d'une glycémie plus élevée que les sujets normaux.

Il apparaît donc contrairement à ce qui fut très longtemps admis que la mesure de la glycémie n'est pas indispensable à la conduite du traitement et à la surveillance habituelle du diabétique.

« Son étude reste cependant parfois utile, en particulier dans les cas suivants (Rathery et Froment : 81) :

a) au début du traitement, afin de distinguer le diabète vrai avec hyperglycémie, du diabète rénal.

b) au début de la cure insulinique, on ne prescrira jamais l'insuline à un malade, sans s'assurer qu'il est bien hyperglycémique.

c) au cours du traitement insulinique, en cas de coma insulinique ou d'intolérance.

d) en cas d'insulino résistance.

e) en cas d'intervention chirurgicale. Il pourra être utile de faire baisser une hyperglycémie persistante, ce qui n'est pas toujours possible, pour la période d'intervention chirurgicale. En dehors de ces cas, l'étude de la glycosurie et de l'acétonurie fréquemment renouvelée permettra de conduire de manière rationnelle le traitement du diabète. »

La glycosurie suit en effet une marche parallèle à celle de l'évolution clinique du diabète. La disparition du sucre des urines coïncide le plus souvent avec une amélioration sensible de l'état général du diabétique, et inversement, l'aggravation du syndrome diabétique se traduit par une augmentation de l'élimination urinaire du glucose. On peut donc dire que le traitement du diabète devra tendre à supprimer ou à réduire dans la mesure du possible la glycosurie.

Le dosage du glucose dans les urines est facile à effectuer et peu coûteux, tout praticien et même beaucoup de malades peuvent le pratiquer. Il pourra ainsi être répété fréquemment. De cette façon l'évolution du diabète se fera sous l'œil du médecin qui averti par une recrudescence de la

glycosurie pourra intervenir en temps utile, pour parer aux accidents qui guettent le diabétique.

Mais la mesure de la glycosurie, seule, ne suffit pas. La recherche des corps acétoniques, par les réactions de Gerhard ou de Legal et Imbert, la surveillance du poids, par des pesées fréquentes sont de première utilité pour la conduite du traitement. L'amaigrissement, l'apparition ou l'augmentation de l'acétone dans les urines malgré un régime bien équilibré, suffisant en hydrates de carbone commanderont l'établissement de la thérapeutique insulinique.

3° *L'Insuline* : Le traitement par l'hormone pancréatique étant indiqué quelle dose faut-il administrer ?

Puisque par définition, le diabète est du à une insuffisance de la sécrétion interne du pancréas, il semblerait logique de mesurer en quelque sorte le déficit de l'organisme en hormone pancréatique.

Une fois ce déficit établi, il suffirait d'injecter la quantité voulue d'insuline pour rétablir l'équilibre.

Il n'est malheureusement pas possible de doser, soit par voie chimique, soit même par une méthode biologique, l'insulinémie. On a donc proposé des épreuves diverses pour apprécier la carence de l'organisme en insuline au cours du diabète et la sensibilité des malades à la thérapeutique insulinique.

Nous citerons parmi ces épreuves, celle de l'hyperglycémie provoquée, et l'épreuve de Sendrail (82) ou d'Hypoglycémie provoquée par l'insuline. On sait en quoi consiste l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée. On fait ingérer au malade, le matin à jeun, 50 grammes de glucose, dissous dans

250 grammes d'eau. On dose la glycémie avant et de 1/2 heure en 1/2 heure, pendant 3 heures après l'ingestion.

Il se produit dans ces conditions une hyperglycémie que l'on peut inscrire sous la forme d'une courbe délimitant une aire susceptible d'être mesurée, en cent. mètres carré. Le gramme heure correspondant à 1 cm².

Chez le sujet normal, la glycémie monte à 1 gr. 20, 1 gr. 40, 2 gr. au maximum en 1/2 heure à 1 heure, puis revient à la normale en 1 ou 2 heures. L'aire d'hyperglycémie est de 0,20 à 0,40 cm².

Chez le diabétique, la glycémie monte à 2, 3, 4 gr. et davantage et ne revient à la normale qu'en 4, 5 ou 6 heures. L'aire est de 2 à 7 cm².

Si cette épreuve était capable de déceler une carence en insuline une insuffisance du pancréas interne, elle devrait se reproduire exactement chez le même diabétique, à quelques jours d'intervalle, la réaction hyperglycémique devrait être proportionnelle à la gravité du diabète. Le professeur Rathery (81) a bien démontré qu'il n'en était pas ainsi ; au point de vue pratique, cette épreuve a donc peu de valeur et ne peut servir à dépister une insuffisance endopancréatique.

L'épreuve de Sendrail (82) ou d'Hypoglycémie provoquée par l'insuline a été proposée par cet auteur pour apprécier la sensibilité des malades à l'insuline.

L'injection par voie intra veineuse de 12 unités d'insuline à un sujet sain provoque une chute de la glycémie qui est en moyenne de 0,48 en 35 minutes. La glycémie se relève progressivement et atteint le taux initial environ 1 h. 30 après l'in-

jection. Chez le diabétique l'hypoglycémie est en général, plus irrégulière, plus prolongée. La chute de la glycémie serait d'autant plus profonde et plus rapide que le malade serait plus sensible à l'action de l'insuline.

La valeur pratique d'une telle épreuve est discutable, car une même dose d'insuline ne possède pas un pouvoir hypoglycémiant fixe. Injectée à des sujets de même poids, et de même glycémie, elle produit des effets différents. En outre l'hypoglycémie provoquée, chez le même diabétique par une même quantité d'insuline est variable d'un jour à l'autre et d'une heure à l'autre dans la même journée (81) et (92).

Les résultats fournis par cette épreuve sont variables pour le moment où l'épreuve est instituée, ils ne sauraient caractériser de façon définitive la sensibilité du diabétique à l'hormone pancréatique.

Quand la thérapeutique insulinique est indiquée, on en est donc réduit à procéder par tâtonnement, car il est impossible de savoir à l'avance ce que doit être chaque injection d'insuline.

4° *Phosphate* : Il ne suffit pas pour traiter convenablement un diabétique de connaître sa tolérance aux hydrates de carbone et son mode de réaction à l'insuline. Le glucose et l'insuline sont deux facteurs — les plus importants sans doute — du métabolisme des glucides, mais il y en a un autre dont l'importance ne doit pas être mésestimée : c'est l'ion phosphorique, qui ainsi que nous l'avons vu et sans préjuger de son rôle précis dans le métabolisme des glucides — peut être transformation de glucose en ester hexose diphosphorique — est indispensable à l'utilisation tissulaire

du glucose. Loin de nous la pensée de prétendre que la notion d'équilibre phosphoré doive prendre dans la surveillance du diabétique la même place que celle de la tolérance du malade aux glucides et de la sensibilité du malade à l'insuline. Non, et pour deux raisons :

La première est qu'un régime renfermant un excès de phosphate n'entraîne chez le diabétique aucun désordre (observation n° 6). L'organisme utilise la quantité d'acide phosphorique qui correspond à ses besoins, et se débarrasse du reste.

La seconde est, que, généralement, le régime du diabétique contient suffisamment de phosphore pour répondre à toutes les exigences.

La phosphatémie est en effet entretenue normalement, par les phosphates préformés et par l'oxydation du phosphore organique contenu dans les aliments : viande, poisson, et aussi farineux et féculents et dans cette dernière classe particulièrement par les dérivés des légumineuses ; or, si le régime du diabétique est limité au point de vue des glucides, sa ration protidique (viande, poisson) est ordinairement assez abondante pour assurer un *apport suffisant* de phosphore, donc de *phosphates*.

Mais dans certains cas de troubles associés (obs. n° 3) néphrite et diabète par exemple, ou un régime sans viande et carencé en féculents et farineux est nécessaire, il est évident que si on n'y prend garde, le déficit en phosphore va rapidement se manifester.

Nous avons vu que l'insuline avait pour effet d'abaisser la phosphatémie et de diminuer la phosphaturie, mais cette hypophosphaturie est transitoire et au total des 24 heures, l'élimination urinaire du phosphore dépasse, après injection d'in-

suline, de 25 à 30 % l'élimination normale. Il tombe sous le sens, que dans ces conditions un traitement prolongé par l'hormone pancréatique va, selon l'expression du Prof. Le Gac « spolier » l'organisme en phosphate (90).

Il existe donc, des cas de diabète où l'ion phosphorique peut faire défaut au malade. Ce fait n'irait pas sans inconvénient pour lui, si on admet, ainsi qu'il est démontré que l'ion phosphorique est indispensable à l'évolution normale du métabolisme des glucides.

Ainsi, la nécessité apparaît de surveiller chez le diabétique l'apport alimentaire du phosphore. Non pas tant pour éviter un excès, qui (obs. 6) n'a pas d'influence fâcheuse, que pour assurer au malade un minimum indispensable. Point n'est besoin pour cela, dans la pratique quotidienne d'établir des bilans compliqués.

Ce qui importe, chez ces malades, c'est de maintenir le taux du phosphore minéral du sang à un taux normal ; On pourrait donc se baser sur la constatation de l'hypophosphatémie pour instituer la thérapeutique phosphatée, mais nous avons vu que d'après Brain, Kay et Marshall (80) la phosphaturie est en rapport avec la phosphatémie qu'à une hypophosphatémie correspond une hypophosphaturie et inversement. Dans ces conditions, il suffira, pour juger de l'opportunité de la prescription du phosphate, de pratiquer systématiquement, chez les diabétiques, le dosage du phosphore urinaire. Les observations que nous avons citées plus haut nous permettent de dire que lorsque l'analyse des urines aura mis en évidence, soit une hypophosphaturie, soit un abaissement du rapport $P^2 O^6$ /urée

au-dessous de 0,10, le malade tirera avantage de la médication phosphatée.

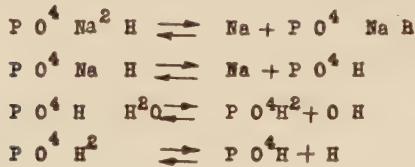
Au point de vue clinique, on pensera à la possibilité d'un déficit en phosphate lorsque, chez un diabétique soumis à l'insuline, sans raison apparente, sans modification du régime ni de l'insulinothérapie, on verra augmenter la glycosurie ou l'acétonurie. Souvent un dosage des phosphates urinaires mettra en évidence à ce moment une baisse de la phosphaturie ou du rapport $P^2 O^6$ /urée. En prescrivant à ces diabétiques du phosphate de sodium, on pourra observer soit la disparition, soit une baisse de la glycosurie et de l'acétonurie, sans qu'il ait été nécessaire de varier la ration hydrocarbonée, ni d'augmenter la dose d'insuline quotidienne.

Classiquement, on recommande pour suivre l'évolution du diabète d'effectuer des dosages fréquents du sucre urinaire, et la recherche des corps cétoniques dans les urines ; avec le Prof. Le Gac, nous pensons qu'il faut y ajouter la mesure de la phosphaturie et du rapport $P^2 O^6$ /urée.

Les résultats de ces trois examens donneront au médecin une vue d'ensemble sur le métabolisme glucidique chez le diabétique, très utile pour la conduite du traitement.

Si le rôle actif qui joue l'ion phosphorique dans le métabolisme des glucides suffit à justifier l'emploi du phosphate de soude dans le traitement du diabète, ce n'est cependant pas le seul argument à son utilisation ; le phosphate de soude peut en effet aider l'organisme à lutter contre l'acidose ; il est en effet établi que les phosphates minéraux du sang jouent le rôle de corps tampons, et contri-

buent au maintien de l'équilibre acido basique (55). Cette action des sels phosphorés se fait par dissociation électrolytique des phosphates en solution dans le plasma sanguin. L'hydrolyse partielle du phosphate disodique donne les réactions suivantes.



ainsi, selon les cas, les phosphates peuvent neutraliser les bases fortes ou les acides, et s'opposer au changement de réaction du milieu.

Le phosphate de sodium est donc particulièrement indiqué dans le coma diabétique, il ne faudra pas attendre pour le prescrire les résultats de l'analyse des urines ; ici en effet son rôle est plus complexe, et de plus un excès n'est pas nuisible (obs. n° 6). Il agira dans ces cas d'abord, en tant qu'alcalin en diminuant l'acidose, et par son action propre il permettra une meilleure utilisation des glucides et renforcera le pouvoir hypoglycémiant de l'insuline (Desgrez, Bierry, Rathery).

Sous quelle forme faut-il administrer le phosphate de soude ? Le Professeur Le Gac qui utilise depuis longtemps la thérapeutique phosphatée dans le diabète, prescrit généralement la solution suivante :

Phosphate de sodium officinal.....	33 gr.
Eau distillée q. s. p.....	500 cm ³

Cette solution contient environ 1 gr. de phosphate disodique par cuillerée à soupe, soit 0,20 environ de $P^2 O^5$. Le malade doit en prendre, dans les cas simples, 1 cuillerée à soupe avant chaque injection d'insuline, c'est-à-dire 3 à 4 gr. par jour.

En cas de précoma ou de coma confirmé, la dose pourra être portée sans inconvénient à 6 et 7 gr. et plus pour les 24 heures.

Si l'on ne pouvait utiliser la voie buccale, en cas de coma par exemple, il serait possible d'administrer le phosphate de sodium soit par voie rectale, ajouté, au sérum introduit en goutte à goutte, soit par injections. On pourrait se servir pour ce dernier usage d'une solution renfermant 2 gr. 50 à 3 gr. % de phosphate de soude à la dose de 10 cm³ en une fois.

Il faudrait toutefois prendre certaines précautions dans la préparation et la stérilisation de cette solution. Un tel soluté, stérilisé à l'autoclave à 120°, 125° laisserait bientôt déposer un précipité de phosphate de calcium, car presque toujours le phosphate de soude officinal renferme des traces de chaux, et le verre des ampoules de même. Il faudrait pour éviter cette précipitation soit se servir d'ampoules en verre potassique ou sodique, soit ce qui est plus simple, ajouter à la solution 4 ou 5 gouttes d'acide phosphorique officinal qui en assurerait la limpidité.

CONCLUSIONS

1) L'importance de l'ion phosphorique dans la dégradation des glucides est actuellement établie. L'ion phosphorique intervient activement dans le processus métabolique des hydrates de carbone. En se fixant sur les molécules glucidiques, il les transforme en esters phosphoriques qui jouissent d'une aptitude réactionnelle particulière et sont les intermédiaires indispensables de la dégradation des glucides.

Ce fait a été surtout étudié par des expériences effectuées « in vitro », à l'aide d'enzymes musculaires et de levures. Il est à penser qu'« in vivo » des réactions analogues se produisent. Certains auteurs l'admettent, et pour eux, le trouble fondamental du diabète, réside dans l'impossibilité pour l'organisme par suite d'une carence en insuline, de synthétiser les esters hexosephosphoriques (Lactacidogène). Cela ne nous a pas paru absolument démontré.

2) Mais si le mode d'action de l'ion phosphorique sur le métabolisme des glucides peut encore prêter à discussion, cette action elle-même ne saurait être niée. Nous avons rapporté des faits nom-

breux qui le démontrent à l'évidence. Nous rappelleront seulement ici, qu'une phosphatémie suffisamment élevée est la condition d'une utilisation normale des glucides.

3) Il conviendra donc, chez les diabétiques de veiller à ce que la phosphatémie reste normale, cela d'autant plus que l'emploi prolongé de l'insuline a pour effet d'abaisser le taux du phosphore minéral du sang, de « spolier l'organisme en phosphates ». La présence du phosphore en quantité insuffisante dans l'alimentation du diabétique, l'acidose, peuvent entraîner les mêmes conséquences.

4) Dans la pratique, en même temps qu'on recherchera chaque jour la glycosurie et la cétoacidurie dans les urines des diabétiques en traitement, il sera utile d'examiner la phosphaturie. La constatation d'une excrétion urinaire des phosphates, inférieure à la normale, ou l'abaissement au-dessous de 0,10 du rapport $P^2 O^5$ /urée indiqueront la nécessité de remédier à l'insuffisance de la phosphatémie.

5) On y parviendra en administrant au malade du phosphate de sodium, soit par la voie entérale, soit par la voie parentérale.

6) Le phosphate de sodium a pour effet d'améliorer l'état général, d'augmenter la tolérance du malade aux hydrates de carbone, de diminuer la glycosurie, d'accroître le pouvoir hypoglycémiant de l'insuline et par conséquent de permettre l'emploi de doses moins élevées d'hormone endopancréatique.

Dans le cas de comas, le phosphate de soude agit, en outre, comme alcalin, et contribue à la neutralisation des ions H de l'intoxication acido-

sique. Il exerce également une action favorable sur les phénomènes nauséeux et les vomissements qui accompagnent certains précomas.

7) La menace de coma acidotique ou le coma confirmé seront une indication à l'application immédiate de la thérapeutique phosphatée comme complément de l'insulinothérapie.

8) L'efficacité réelle de la thérapeutique phosphatée dans de nombreux cas de diabète d'une part, son innocuité d'autre part, demandent qu'elle soit essayée largement.

Vu : *Le Président du Jury :*

Signé : RATHERY.

Vu : *Le Doyen de la Faculté
de Médecine :*

Signé : TIFFENEAU.

Permis d'imprimer :

Le Recteur : G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. — Claude Bernard : *Leçon de physiologie, expérimentale*. I. 303. 1854.
2. — A. Dastre : *Sur le lactose, appendice au 2^e volume de l'ouvrage de Cl. Bernard sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux plantes*.
3. — A. Dastre et Bourquelot : *Comptes Rendus de l'Acad. Sciences*, 30 juin 1884.
4. — J. A. Hewitt : *Biochemical journal*, 1924. XVIII. 161-170.
5. — C. F. Cori et G. T. Cori : *Journal of Biological chemistry*, 1928. LXXVI. 735-795.
6. — H. C. Eckstein : *Journal of Biological chemistry*, 1933. 102. 59.
7. — Luchsinger B : *Pflugg. archiv.* 1874. VIII. 289. 305.
8. — J. Ferber et S. Rabinowitch : *American journal of médical Sciences*, 1929. CLXXVII. 827. 832.
9. — W. H. Chambers et H. J. Deuel : *Journal of biological chemistry*, 1925. LXV. 21. 29.
10. — I. Isacc et Adler : *Klinische Wochenschrift*, 1924. III. 1208-1211.
11. — G. Embden, K. Baldes et E. Schmitz : *Biochemische Zeitschrift*, 1912. XLV. 108. 133.
12. — a) W. R. Cambell A. A. Fletcher, J. P. Hepburn et

- J. Markowitz : *Journal of biological chemistry*, 1926. LXVII. proc. LVII.
- b) I. M. Rabinowitch : *Canadian medical association journal*, 1925. XV. 374. 381, *journal of biological chemistry*, 1925. LXV. 55. 58.
- c) C. G. Lambie et F. A. Redhead : *Biochemical journal*, 1927. XXI. 549. 559.
13. — C. Lundsgaard et S. A. Holböll : *Journal of biological chemistry*, 1924. LXII. 453. 1926. LXX. 79.
14. — Wisschner : *American journal of physiology*, 76. 1926. 59.
15. — H. Bierry et L. Fandard : *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXXII. 1912. 928. LXXIII. 96 et 454, *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 156. 1913. 480 et 2010. 158. 1914. 516.
16. — H. Bierry et A. Ranc : *C. R. Académie des Sciences*, 158. 1914. 278.
17. — H. Bierry et F. Rathery : *Introduction à la physiologie des Sucres, application à la pathologie et à la clinique*. Bailliers et fils 1935.
18. — F. Rathery et R. Kourisky : *Annales de physiologie et de physicochimie biologique*, t. VI n° 1 1930 et 1932.
19. — F. Rathery et M^{lles} S. Gibert et Y. Laurent : *Bulletin de la Société de chimie biologique*, XIV. 1932. 327.
20. — H. Bierry et F. Rathery : *Le journal médical français*, Juin 1935.
21. — Mozotowski : *C. r. s. B. polonaise*, 14 janvier 1924, p. 34.
22. — Van Creveld : *Biochemical journal*, 17. 860. 1923.
23. — Winter et Smith : *Journal of Physiology*, 1922. 57. 100. 112 ; 1923. 57. Proc. XIII.
24. — P. Delmas Marsalet : *Journal de médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 10 juin 1932.

26. — A. Harden et W. J. Young : *Proceedings of the Royal Society (B)*, 1906. LXXVII. 405. 420 ; *of the chemical Society*, 1905. XXI. 189. 191.
27. — W. J. Young : *Proceedings of the Royal Society (B)*, 1909. LXXXI. 528 ; *Biochemische Zeitschrift*, 1911. XXXII. 178.
28. — A. Harden et R. Robison : *Proceedings of the chemical Society*, 1914. XXX. 16.
29. — R. Robison : *Biochemical journal*, 1922. XVI. 809.
30. — Lohmann : *Biochem. Z.* 1928. 194. 306.
31. — Embden et Zimmermann : *Zeit. Phys. chem.*, 1924. CXLI. 225. 229 ; *Embden et Zimmermann* : *Zeit. Phys. chem.* 1927. CLXVII. 114. 136.
32. — E. S. Turcati : *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1928. XCVII. p. 174.
33. — Mauriac et Aubertin : *C. R. de la Société de Biologie*, 25 juil. 1924. 1^{er} mai 1925.
34. — Knowlton et Starling : *Journal of physiology*, 1912. t. 45 p. 446.
35. — C. H. Roger, F. Rathery et Binet : *C. R. de la Soc. de Biol.* 10 mai 1924.
36. — Mauriac : *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929 p. 374.
37. — C. Neuberg et M. Kobel : *Biochemische Zeitschrift*, 1929. CCVII. 232 ; C. Neuberg et M. Kobel : *Biochemische Zeitschrift*, 1930. CCXXIX. 433. 442.
38. — A. J. Kluyver : *The Chemical activities of micro organisme*, London university press. 1931. p. 32.
39. — H. D. Dakin et H. W. Dudley : *Journal of biol. chem.*, 1913. XIV. 155. ; C. Neuberg : *Biochemische Zeitschrift*, 1913. XLIX. 502. 506 ; R. Kuhn et R. Heckscher : *Zeit. Phys. chem.* 1926. CLX. 116. 153.
40. — J. K. Parnas : *Bulletin de la Société de chimie biologique*, 1936. XVIII. p. 53.
41. — Satoh : *Journal of Biochem.* 1935. 21. 19.
42. — Otto Meyerhof : *Annales de l'Institut Pasteur*, 1934. 53. p. 221.

43. — P. Eggleton et G. P. Eggleton : *Biochemical journal*, 1927. XXI. 190. 195 ; *Nature*, 1927. CXIX. 194. 195.
44. — J. P. Hoet et H. P. Marks : *Proceedings of the Royal Society (B)*, 1926. C. 72.
45. — C. H. Fiske et Y. Subbarow : *Science*, 1928. LXVII. 169. 170 ; *Journal of biological chemistry*, 1929. LXXXI. 629. 679.
46. — O. Meyerhof et K. Lohmann : *Naturewissenschaften*, 1928. XVI. 47.
47. — F. Rathery, L. Roy et Conte : *Paris médical*, 6 juillet 1935.
48. — P. Ostern et J. A. Guthke : *Bulletin de la Société de Biologie*, 1936. 121. p. 282 ; P. Ostern, J. A. Guthke et J. Terszakowec : *Bul. soc. de Biol.*, 1936. t. 121.
49. — J. Roche : *Recherches sur le phosphore acido soluble du sang* : *Bulletin de la Soc. de chimie biologique*, 1930. 12. 636.
50. — H. K. Barrescheen, F. Doleschall et L. Popper : *Biochem. Zeit.*, 1926. 177. 50. 67.
51. — G. A. Harrop et E. M. Benedict : *Journal of Biol. chem.*, 1924. 59. 683.
52. — A. Bolliger et F. W. Hartmann : *Journal of Biol. chem.*, 1925. 64. 91.
53. — C. H. Fiske : *Journ. Biol. chem.*, 1920. 41 eix.
54. — Hsiao-Ch'ien-Chang : *Chim. journ. phys.*, 1928. t. 2. 195.
55. — M. Labbé et M. Fabrykant. Masson Ed. Paris 1933.
56. — A. P. Briggs I. Koechig E. A. Doisy et C. J. Weber : *Journ. Biol. chem.*, 1924. 58. 721.
57. — H. Horsters : *Zeit. ges. exp. méd.*, 1929. 66. 89.
58. — G. Florence J. Enselme et T'senzola : *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*, 1928. 10. 675.
59. — G. S. Eadie, J. J. R. Macleod et E. C. Noble : *American journ. of Phys.*, 1925. 72. 614.

60. — J. Cayla et J. Dulcy : *Cahiers pratique méd. chirurg. Avignon*, mars-avril 1933.
61. — P. Le Gac : *Bulletin de la Société Scientifique de Bretagne*, 1937. t. XIV. fascicules 1 et 2.
62. — L. B. Winter et W. Smith : *Journ. of. Physiol.*, 1924. t. 58. 327.
63. — J. B. Collip : *Journal of. Biological chem.*, 1923. t. 56. 513.
64. — C. Funck et H. B. Corbitt : *Proc. soc. exp. biol. med.*, 1923. 20. 422.
65. — J. K. Parnas et P. Ostern : *Bull. de la Soc. de Chimie Biol.* 1936. XVIII. p. 1371. 1394.
66. — H. B. Hutchinson, W. Smith et L. B. Winter : *Biochem. journ.* 1923. 17. 683.
67. — F. N. Allan B. R. Dickson et J. Markovitz : *American journ. of. Physiol.*, 1924. 70. 333.
68. — F. P. Underhill : *Journ. of. Biol. Chem.*, 1916. 25. 447.
69. — H. Elias et S. Weiss : *Wiener, arch. inn. med.*, 1922. 4. 29.
70. — K. Friedländer et W. G. Rosenthal : *Arch. exp. Path. Pharmac.* 1926. 112. 65.
71. — T. Bruggs et H. Horsters : *Zeit. Phys. chem.*, 1926. 157. 186.
72. — A. Fleisch : *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 1924. 54. 1117. 1121.
73. — A. Audowa et R. Wagner : *C. R. Soc. de Biol.*, 1924. 90. 308 ; *Berl. Klin Wochenschrift*, 1925. 231.
74. — S. Terada : *Ber. ges. Physiol. exp. Pharmac.* 1928. 42. 669.
75. — S. S. Sokhey et F. N. Allan : *Biochem. journ.*, 1924. 18. 1170.
76. — E. Aubertin : *Bruxelles médical*, 1936
77. — J. Cayla : *Thèse Montpel*¹⁷
78. — Voir n° 61.

79. — C. H. Best, Hoet et Marks : *Procced. Roy Soc. Biol.*, 1926. t. 100. 38. 54.
80. — R. T. Brain, H. D. Kay et P. G. Marshall : *Biochem. journ.*, 1928. 22. 628.
81. — F. Rathery et P. Froment : *Bruxelles médical*, 13 mars et 20 mars 1938, n° 19 et 20.
82. — Sendrail : *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1928, n° 38, p. 1901. 22 décembre ; *Annales de médecine*, 1930. CXXVII. 3 mars.
83. — G. S. Eadie : *Brit. med. journ.*, 1923. 2. 60.
84. — Anderson et Carruthers : *Biochem. journ.*, 1926. 20. 556.
85. — V. B. Wigglesworth, C. E. Woodrow W. Smith et L. B. Winter : *Journ. of. Phys.*, 1923. 57. 447.
86. — D. J. Bell : *Biochem. Journ.*, 1932. XXVI. 349.
87. — H. Roger : *Thèse doctorat*, Paris 1887.
88. — E. Caille : *Thèse doctorat*, Paris 1921.
89. — A. Desgrez, H. Bierry et F. Rathery : *C. R. Acad. des Sciences*, 1925. 180. 1554.
90. — P. Le Gac : *La médecine générale française*, février 1938.
91. — E. Toenissen et W. Fischer : *Zeit. Phys. chem.*, 1926. CLXI. 254.
92. — F. Rathery, Froment et Bargeton : *Schweizer Mediz. Woheresch.*, 1936, n° 18. 2 mai.
93. — M. Le Berre : *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, 1936, n° 8-9, p. 507.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
CHAPITRE I.	
Aperçu général sur le métabolisme des glucides	15
CHAPITRE II.	
Importance biologique de l'ion phosphorique dans l'utilisation du glucose.....	17
CHAPITRE III.	
Quelques observations.....	55
CHAPITRE IV.	
Le traitement du diabète sucré.....	81
CONCLUSION	95
BIBLIOGRAPHIE	99
TABLE DES MATIÈRES.....	107

IMPRIMERIE CENTRALE DE RENNES

7, Rue des Francs-Bourgeois, 7

RENNES



